



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 44 37 999 A 1

21 Aktenzeichen: P 44 37 999.4
22 Anmeldetag: 25. 10. 94
43 Offenlegungstag: 2. 5. 96

51 Int. Cl.⁶:
C 07 C 233/23
C 07 C 233/58
C 07 C 233/60
C 07 C 233/65
C 07 C 233/74
C 07 C 231/00
C 07 C 231/02
C 07 C 231/12
A 61 K 31/40
A 61 K 31/44
C 07 D 227/04

DE 44 37 999 A 1

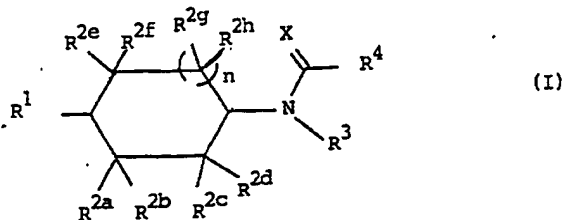
// C07C 231/22,231/24,235/08,235/14,235/26,235/28,235/36,257/14,311/54,233/11,233/09,211/40,217/54,213/02,213/10,213/00,209/24,209/84,49/753,49/657,C07D 307/68,213/80

71 Anmelder:
Dr. Karl Thomae GmbH, 88400 Biberach, DE

72 Erfinder:
Maier, Roland, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
Müller, Peter, Dipl.-Chem. Dr., 88441 Mittelbiberach, DE; Woitun, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Hurnaus, Rudolf, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Mark, Michael, Dr., 88400 Biberach, DE; Eisele, Bernhard, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Budzinski, Ralph-Michael, Dipl.-Biol. Dr., 88400 Biberach, DE

54 N.N-disubstituierte Arylcycloalkylamine, ihre Salze mit physiologisch verträglichen organischen oder anorganischen Säuren, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese enthaltende Arzneimittel

57 Beschrieben werden N.N-disubstituierte Arylcycloalkylamine der allgemeinen Formel I



mit den in der Beschreibung gegebenen Bedeutungen der Substituenten X, R¹ bis R⁴ und von n. Die Verbindungen sind Hemmer der Cholesterinbiosynthese und eignen sich in Arzneimitteln zur Behandlung von Hyperlipidämien und der Atherosklerose.

USSN 10/737,309 Filed December 16, 2003
Docket No. PC25538A

DE 44 37 999 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft N,N-disubstituierte Arylcycloalkylamine, ihre Salze mit physiologisch verträglichen organischen oder anorganischen Säuren, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese enthaltende Arzneimittel.

Die Bedeutung überhöhter Serum-Cholesterin-Spiegel als Hauptrisikofaktor für die Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen wird allgemein anerkannt. Da der größte Teil des Cholesterins im Organismus selbst synthetisiert und nur ein geringer Teil mit der Nahrung aufgenommen wird, ist die Hemmung der Biosynthese ein besonders attraktiver Weg, erhöhte Cholesterinspiegel zu senken. Da die Cholesterinbiosynthese über viele Stufen abläuft, sind verschiedene Möglichkeiten zum Eingriff gegeben.

Die größte Bedeutung haben Verbindungen des Mevinolin-Typs erlangt, die bereits in der Therapie Verwendung finden. Es handelt sich dabei um substituierte 3,5-Dihydroxy-carbonsäuren oder davon abgeleitete δ -Lactone, die kompetitive Hemmer des Enzyms 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-(HMG)-CoA-reduktase darstellen, also in einer frühen Stufe der Cholesterinbiosynthese eingreifen.

Weitere Verbindungsklassen, die auf verschiedenartige Weise zumindest in vitro in die Cholesterinbiosynthese eingreifen, sind z. B. die Oxysterole, Squalen-Derivate sowie Naphthylamin-Derivate, wie Naftifine und Terbinafine. Eine Zusammenstellung dieser Verbindungen findet sich in J. Amer. Chem. Soc. 111, 1508—10 (1989). Zu erwähnen sind ferner Isoprenoid-(phosphinylmethyl)phosphonate, die Inhibitoren des Enzyms Squalen-Synthetase darstellen (J. Med. Chem. 31 (10) 1869—1871 (1988)).

Biologisch aktive 5- bis 7gliedrige, N,N-disubstituierte Arylcycloalkylamine, bei denen ein N-Substituent den Acyl-, Thioacyl- oder Imidoylest darstellt, sind in der Literatur nur vereinzelt beschrieben.

In Il Farmaco. Ed. Sci. 1970, 25, 248—94 (CA 73, 2397r) werden N,N-disubstituierte Phenyl-cyclohexylamine mit lokalanästhetischer und hypertensiver Wirkung beschrieben.

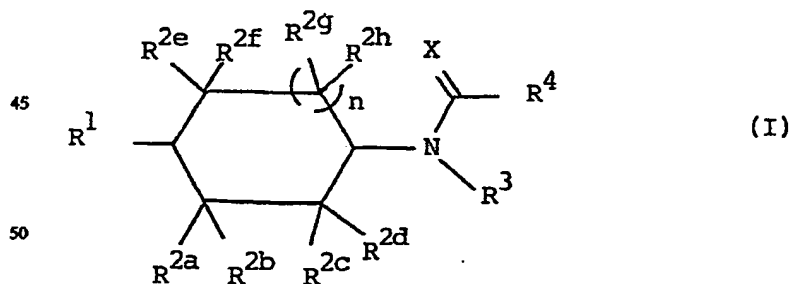
4-Tetrazolyl-cyclohexylamine mit analgetischer und entzündungshemmender Wirkung sind beschrieben in Il Farmaco, Ed. Sci. 1984, 39, 1024—37 (CA 102, 197808y).

4-Phenyl-cyclohexylamine, die ACE-Hemmer darstellen, finden sich in der Europäischen Anmeldung EP-103 927 (CA 101, 91447u), J. Med. Chem. 1983, 26, 1267—77 (CA 99, 88551h) sowie Drug. Dev. Res. 1986, 26, 141—51 (CA 104, 179906r). 5- bis 7gliedrige Arylcycloalkylamine, bei denen ein N-Substituent den Acyl-, Thioacyl- oder Imidoylest darstellt und die eine cholesterinbiosynthesehemmende Wirkung besitzen sind noch nicht beschrieben worden.

In der Patentschrift BE 772010-Q (31.8.70) werden substituierte 4-Arylcyclohexylamine mit antikonvulsiver, ZNS-stimulierender und hypotensiver Wirkung mitbeansprucht, die neben anderen Substituenten am Stickstoff durch Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Alkanoylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind. In dieser Patentschrift ist jedoch keine einzige Verbindung dieses Strukturtyps beschrieben.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß N,N-disubstituierte Arylcycloalkylamine, bei denen ein N-Substituent den Acyl-, Thioacyl- oder Imidoylest bedeutet, sehr gute Hemmer der Cholesterinbiosynthese darstellen, bei einem von dem der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer abweichenden Wirkmechanismus.

Die N,N-disubstituierten Arylcycloalkylamine und ihre Salze der vorliegenden Erfindung besitzen die allgemeine Formel I



In der allgemeinen Formel I bedeuten

n die Zahlen 0 oder 1,

X das Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe der Formel =NR⁵

R¹ eine mono-, di- oder trisubstituierte Phenylgruppe, die substituiert sein kann durch 1 bis 3 geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch die Phenylgruppe, durch 1 oder 2 Hydroxygruppen, ein Halogenatom, wie z. B. ein Fluor- oder Chloratom, die Benzyloxy-, Allyloxy- oder Propargyloxygruppe, durch 1 bis 3 Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, wobei der Alkylrest seinerseits substituiert sein kann durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel —NR⁶R⁷, durch eine Formylgruppe oder eine aliphatische Acetalgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, R¹ bedeutet desweiteren die Furyl-, Thieryl- oder Pyrimidinylgruppe, die gegebenenfalls durch Alkyl- und/oder Alkoxyreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, die Pyridyl- und die Naphthylgruppe,

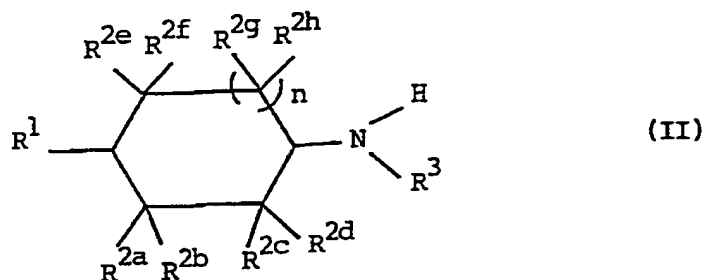
R^{2a} bis R^{2h}, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R³ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die Phenylgruppe, die Cyclohexylgruppe sowie die Cyclohexylmethylgruppe,

R^4 eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 3 bis 19 Kohlenstoffatomen, in der die Kohlenstoffkette durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen sein kann und der Alkenylteil 1 bis 3 Doppelbindungen enthält, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl-
 5 enteil oder 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil, wobei der Phenylteil durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, die Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch 1 oder 2 Halogenatome, wie z. B. Fluor, Chlor- oder Bromatom, substituiert sein kann, die Cyclohexylgruppe oder eine Cyclohexylalkyl- oder
 10 Cyclohexylalkenylgruppe, wobei der Alkylenteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome oder der Alkenylenteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, R^4 kann aber auch die Biphenylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Furyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe bedeuten,
 R^5 die Phenylgruppe oder die p-Toluolsulfonylgruppe,
 R^6 und R^7 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, die Phenylgruppe, eine geradkettige
 oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch einen Phenylrest substitu-
 15 iert sein kann, ferner können
 R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom und gegebenenfalls einem weiteren Sauerstoffatom die
 Piperidino-, Morpholino- oder Pyrrolidinogruppe bilden.

Herstellungsmethoden

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach folgenden Methoden herstellen: 20
 A) Verbindungen, in denen X ein Sauerstoffatom bedeutet und R^1 bis R^4 und n die vorstehenden Bedeutungen besitzen, lassen sich durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel II



in der
 R^1 , R^{2a} bis R^{2h} , R^3 und n die vorstehenden Bedeutungen besitzen, mit einem Säurederivat der allgemeinen
 Formel III



herstellen, in der
 R^4 die vorstehenden Bedeutungen besitzt und Y eine reaktive austauschbare Gruppe wie z. B. ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom oder die Imidazolidgruppe bedeutet.

Bedeutet Y ein Halogenatom, werden die Umsetzungen in inerten Lösungsmitteln wie Ether, Toluol, Methyl-
 5 lenchlorid und dergleichen, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -50°C und 50°C und in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels, wie tertiäre Amine, Natriumcarbonat oder Calciumcarbonat, durchge-
 führt. Dabei können nicht nur die freien Amine der allgemeinen Formel II eingesetzt werden, sondern auch deren Salze, aus denen in situ die Amine durch geeignete Basen, z. B. tertiäre organische Amine, freigesetzt
 werden können.

Bedeutet Y den Imidazolidrest, werden die Umsetzungen vorzugsweise in einem hochsiedenden Lösungsmit-
 55 tel, wie Xylol, bei Rückflußtemperatur durchgeführt.

Falls im Rest R^1 empfindliche oder die Reaktion störende Substituenten vorhanden sind, wie z. B. die Hy-
 droxygruppe, die primäre oder sekundäre Aminogruppe, oder die Formylgruppe, empfiehlt es sich, diese vor der
 Umsetzung in bekannter Weise mit Schutzgruppen zu versehen und diese Schutzgruppen nach beendeter
 60 Umsetzung wieder abzuspalten.

Als Schutzgruppen eignen sich z. B. für die Hydroxygruppe die Methylgruppe, die durch Bortribromid oder
 Natriumthioethanolat abgespalten werden kann, für die Aminogruppe der tert.-Butoxycarbonylrest, der mit
 Trifluoressigsäure abspaltbar ist und für den Formylrest eine Acetalgruppe, die sich sauer abspalten läßt.

B) Verbindungen der Formel I, in denen X ein Sauerstoffatom bedeutet, n, R^{2a} bis R^{2h} , R^3 und R^4 wie eingangs
 65 definiert sind und R^1 eine Phenylgruppe bedeutet, die substituiert ist durch die Benzyloxy-, Allyloxy-, Propargy-
 loxygruppe oder durch eine geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die
 ihrerseits im Alkylteil substituiert sein kann durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel NR^6R^7 mit den
 oben für R^6 und R^7 angegebenen Bedeutungen, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine

Formyl- oder Acetalgruppe, wobei der Phenylrest gegebenenfalls noch eine oder zwei geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder ein Halogenatom enthalten kann, lassen sich durch Umsetzungen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X ein Sauerstoffatom ist und n, R^{2a} bis R^{2h}, R³ und R⁴ wie oben definiert sind und R¹ einen Monohydroxyphenylrest bedeutet der gegebenenfalls noch eine oder zwei geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder ein Halogenatom enthalten kann, mit Verbindungen der allgemeinen Formel IV



10 in der

R⁸ die Benzyl-, Allyl- oder Propargylgruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Alkylrest seinerseits durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel —NR⁶R⁷ mit den oben angegebenen Bedeutungen für R⁶ und R⁷, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Formyl- oder Acetalgruppe substituiert sein kann und Z ein Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine Sulfonyloxygruppe wie z. B. die p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, erhalten.

Die Umsetzung wird in einem Lösungsmittel wie Ethanol, tert.-Butanol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C durchgeführt in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Natriumethanolat, Kalium-tert.-butanolat oder Natriumhydrid.

Falls im Rest R⁸ empfindliche oder die Reaktion störende Substituenten vorhanden sind, wie z. B. die primäre oder sekundäre Aminogruppe oder die Formylgruppe, empfiehlt es sich, diese vor der Umsetzung in bekannter Weise mit Schutzgruppen zu versehen und diese nach beendeter Umsetzung wieder abzuspalten. Geeignete Schutzgruppen wurden bereits weiter oben beschrieben.

C) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom darstellt, n, R^{2a} bis R^{2h}, R³ und R⁴ wie eingangs definiert sind und R eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die ihrerseits eine Aminogruppe der Formel —NR⁶R⁷ enthält, substituiert ist, wobei der Phenylrest gegebenenfalls noch eine oder zwei geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder ein Halogenatom enthalten kann, lassen sich dadurch erhalten, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X, n, R² bis R⁴ wie oben definiert sind und R¹ eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die ihrerseits durch eine Formylgruppe substituiert ist, wobei der Phenylrest gegebenenfalls noch eine oder zwei geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder ein Halogenatom enthalten kann, bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel V



worin R⁶ und R⁷ wie eingangs erwähnt definiert sind, oder mit dessen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren in Gegenwart von Reduktionsmitteln umgesetzt wird. Als Reduktionsmittel eignen sich Natriumcyanborhydrid oder katalytisch erregter Wasserstoff.

Diese Umsetzungen werden in Lösungsmittel, wie Alkoholen, Tetrahydrofuran, Dioxan, Wasser oder Gemischen dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

In Fällen, in denen der Rest —NR⁶R⁷ eine primäre Aminogruppe darstellt, läßt sich das Verfahren dahingehend abwandeln, daß die intermediär entstehende Schiff'sche Base isoliert wird und anschließend mit Reduktionsmitteln wie Natriumborboranat oder katalytisch erregtem Wasserstoff umgesetzt wird.

D) Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom bedeutet und n sowie R¹ bis R⁴ wie eingangs definiert sind, können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel I, in denen n sowie R¹ bis R⁴ wie eingangs definiert sind und X ein Sauerstoffatom bedeutet, mit Schwefelreagenzien wie Diphosphorpentasulfid oder Lawesson-Reagens erhalten werden.

Die Umsetzungen lassen sich in inerten Lösungsmitteln wie Acetonitril, Toluol oder Xylol bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C durchführen. Eine Übersicht über Umsetzungen mit Lawesson-Reagens findet sich in Tetrahedron Letters 41, 2567 (1985).

Befinden sich im Substituenten R¹ empfindliche oder die Reaktion störende Substituenten wie z. B. die Hydroxygruppe, eine primäre oder sekundäre Aminogruppe, oder die Formylgruppe, empfiehlt es sich, diese vor der Umsetzung in bekannter Weise mit Schutzgruppen zu versehen und diese Schutzgruppen nach beendeter Umsetzung wieder abzuspalten.

Als Schutzgruppen eignen sich z. B. für die Hydroxygruppe die Methylgruppe, die durch Bortribromid oder Natriumthioethanolat abgespalten werden kann, für die Aminogruppe der tert.-Butoxycarbonylrest, der mit Trifluoressigsäure abspaltbar ist und für den Formylrest eine Acetalgruppe, die sich sauer abspalten läßt.

E) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X die Gruppierung =NR⁵ darstellt, in der R⁵ die Phenylgruppe ist und R¹ bis R⁴ und n wie eingangs definiert sind, lassen sich dadurch darstellen, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet und n sowie R¹ bis R⁴ wie eingangs definiert sind, zunächst mit Säurechloriden wie Thionylchlorid, Phosphorylchlorid, Phosgen oder Oxalylchlorid oder mit Alkylierungsmitteln wie Dimethylsulfat, in reaktionsfähige Derivate umgewandelt werden, die anschließend mit Anilin zur Reaktion gebracht werden.

Die Umsetzungen lassen sich in inerten Lösungsmitteln wie Ether, Methylenchlorid, Chloroform oder Toluol bei Temperaturen zwischen —40°C und der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels durchführen.

Befinden sich im Substituenten R^1 empfindliche oder die Reaktion störende Substituenten wie z. B. die Hydroxygruppe, eine primäre oder sekundäre Aminogruppe, oder die Formylgruppe, empfiehlt es sich, diese vor der Umsetzung in bekannter Weise mit Schutzgruppen zu versehen und diese Schutzgruppen nach beendeter Umsetzung wieder abzuspalten.

Als Schutzgruppen eignen sich z. B. für die Hydroxygruppe die Methylgruppe, die durch Bortribromid oder Natriumthioethanolat abgespalten werden kann, für die Aminogruppe der tert.-Butoxycarbonylrest, der mit Trifluoressigsäure abspaltbar ist und für den Formylrest eine Acetalgruppe, die sich sauer abspalten läßt.

F) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X die Gruppe $=NR^5$ darstellt, in der R^5 die p-Toluolsulfonylgruppe bedeutet und R^1 bis R^4 sowie n wie eingangs definiert sind, lassen sich durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X ein Sauerstoffatom bedeutet und R^1 bis R^4 sowie n wie eingangs definiert sind, mit p-Toluolsulfonylisocyanat vorzugsweise in siedendem Toluol herstellen.

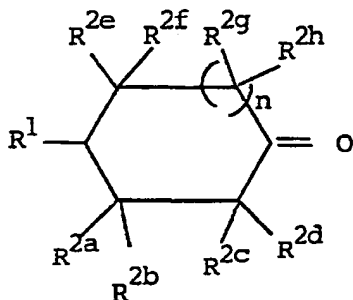
Befinden sich im Substituenten R^1 empfindliche oder die Reaktion störende Substituenten wie z. B. die Hydroxygruppe, eine primäre oder sekundäre Aminogruppe, oder die Formylgruppe, empfiehlt es sich, diese vor der Umsetzung in bekannter Weise mit Schutzgruppen zu versehen und diese Schutzgruppen nach beendeter Umsetzung wieder abzuspalten, wie bereits schon weiter oben beschrieben wurde.

Die nach den vorstehenden Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach bekannten Methoden, z. B. Kristallisation, Destillation oder Chromatographie reinigen und isolieren. Sie können gewünschtenfalls, falls basische Reste vorhanden sind, in ihre Salze mit organischen oder anorganischen Säuren nach an sich bekannten Methoden überführt werden.

In den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können die Reste R^1 und R^2 sowie das Stickstoffatom entweder die äquatoriale oder die axiale Anordnung einnehmen. Die Erfindung umfaßt sowohl die reinen isomeren Formen als auch Gemische der verschiedenen Isomeren.

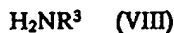
Ausgangsmaterialien

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II lassen sich aus Ketonen der allgemeinen Formel VII,

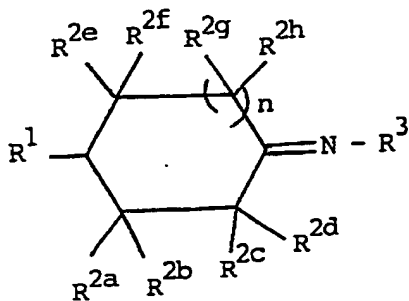


(VII)

in der
n, R^1 und R^{2a} bis R^{2h} wie eingangs definiert sind, und Aminen der allgemeinen Formel VIII



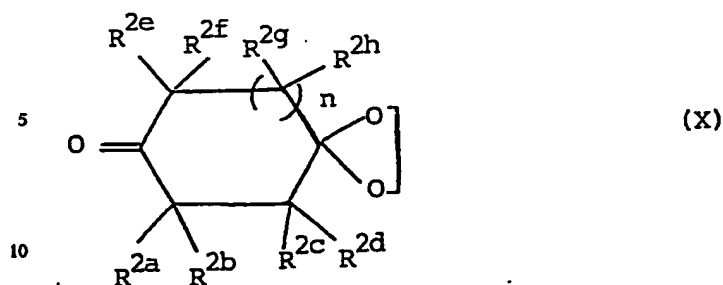
in der
 R^3 wie eingangs definiert ist, in Gegenwart von Reduktionsmitteln erhalten. Die Reaktion kann dabei so geführt werden, daß entweder das Reaktionsgemisch direkt zu Verbindungen der Formel II umgesetzt wird, z. B. in Gegenwart von Natriumcyanborhydrid oder katalytisch erregtem Wasserstoff, oder daß zunächst die als Zwischenprodukt entstehende Schiff'sche Base der Formel IX



(IX)

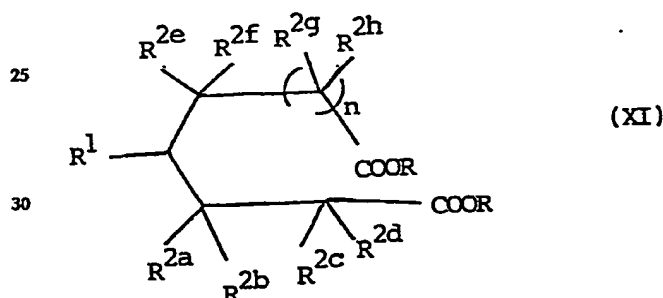
isoliert und anschließend reduziert wird, z. B. mit Natriumborant oder katalytisch erregtem Wasserstoff.

Die Ketone der Formel VII lassen sich nach bekannten Methoden herstellen, z. B. aus Monoethylenketalen der allgemeinen Formel X



und einer metallorganischen Verbindung $R^1 - Me$, wobei R^1 wie eingangs definiert ist und Me ein Lithiumatom oder die Gruppe $Mg Hal$ bedeutet, in der Hal ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, darstellt, gefolgt von Wasserabspaltung, Hydrierung der entstandenen Doppelbindung und Hydrolyse der Ketalgruppierung. Das Verfahren kann so abgewandelt werden, daß gewünschtenfalls ein oder mehrere Substituenten R^2 nach beendeter Reaktionsfolge eingeführt werden, z. B. durch Alkylierung des Keton-Enolations.

Eine weitere Darstellungsmethode besteht in der Dieckmann-Cyclisierung von Diestern der allgemeinen Formel XI



mit anschließender Verseifung und Decarboxylierung nach an sich bekannten Methoden. In der allgemeinen Formel XI ist R ein beliebiger Alkyl-, Aralkyl- oder Arylrest.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen interessante biologische Eigenschaften. Sie stellen Inhibitoren der Cholesterinbiosynthese dar.

Aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften sind sie besonders geeignet zur Behandlung der Hyperlipidämien, insbesondere der Hypercholesterinämie, Hyperlipoproteinämie, Hypertriglyceridämie und den daraus resultierenden atherosklerotischen Gefäßveränderungen mit ihren Folgeerkrankungen, wie koronare Herzkrankheit, cerebrale Ischämie, Claudicatio intermittens und andere.

Die biologische Wirkung von Verbindungen der Formel I wurde durch Messung der Hemmung des ^{14}C -Acetat-Einbaus in die mit Digitonin fällbaren Steroide nach der folgenden Methode bestimmt:

Methode

Humane Hepatoma-Zellen (Hep G2) werden nach 3tägiger Anzucht für 16 Stunden in cholesterolfreiem Medium stimuliert. Die zu testenden Substanzen (gelöst in Dimethylsulfoxyd; Endkonzentration 0,1%) werden während dieser Stimulationsphase zugesetzt. Anschließend wird nach Zugabe von 200 $\mu\text{Mol/l}$ ^{14}C -Acetat für weitere 2 Stunden bei 37°C im Brutschrank weiterinkubiert.

Nach Ablösen der Zellen und Verseifen des Cholesterolesters wird nach Extraktion Cholesterol mit Digitonin zur Fällung gebracht. Das in Cholesterol eingebaute ^{14}C -Acetat wird durch Szintillationsmessung bestimmt.

Es wurde gefunden, daß beispielsweise die Verbindungen der allgemeinen Formel I

- A = 4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
 B = N-Hexanoyl-N-methyl-4-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
 C = 4-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
 D = 4-[4-(2-Ethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
 E = 4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(5-methyl-hex-4-enoyl)-cyclohexylamin
 F = 4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin
 G = 4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-isopropyl-cyclohexylamin
 H = N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 I = N-Elaidinoyl-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 K = N-Methyl-N-(4-phenyl-butyryl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 L = N-Methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 M = N-Methyl-N-(5-methyl-hexanoyl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin

N = N-Methyl-N-stearoyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 O = N-Methyl-N-palmitoyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 P = N-Linolenoyl-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 Q = 4-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin

5

bei einer Testkonzentration von 10^{-6} Mol/l eine Hemmwirkung von mindestens 50% ausüben.

Die Verbindungen A bis Q zeigten sich in der kurativen Dosierung als völlig untoxisch. Beispielsweise zeigte die Verbindung A nach oraler Applikation von 100 mg/kg an der Maus noch keine toxischen Wirkungen.

Zur pharmazeutischen Anwendung lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen, z. B. in Tabletten, Dragées, Kapseln oder Suppositorien einarbeiten. Die Einzeldosis kann dabei bei oraler Gabe zwischen 0,02 bis 2 mg, vorzugsweise 0,08 bis 1 mg pro kg Körpergewicht variieren, die Tagesdosis für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht zwischen 1 und 300 mg. Die Tagesdosis wird vorzugsweise in 1 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

In den nachfolgenden Beispielen wurden die Rf-Werte an Fertigplatten der Firma E. Merk, Darmstadt bestimmt und zwar

- a) Aluminiumoxyd F-254 (Typ E)
- b) Kieselgel 60 F-254

20

Beispiele zur Herstellung der Ausgangsmaterialien:

Beispiel A

4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon

25

5 g Lithium-Pulver werden unter Argon in 100 ml Ether vorgelegt, ca. 50 ml einer Lösung von 52 g (0,25 Mol) 4-Methoxy-3-methyl-brom-benzol in 300 ml Ether zugegeben und das Reaktionsgemisch im Ultraschallbad bis zum Anspringen der Reaktion erhitzt (ca. 1 Minute). Anschließend wird die restliche Lösung so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch siedet (ca. 1 Stunde). Anschließend wird 1 Stunde nachgerührt, und vom Niederschlag unter Argon abgesaugt. Zum Filtrat werden 36 g (0,23 Mol) Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal in 250 ml Ether so zugetropft, daß die Lösung siedet und anschließend über Nacht gerührt. Es wird in 400 ml Eiswasser eingeführt, zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Der nach Verdampfen des Ethers erhaltene Rückstand wird aus Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 45,74 g (65,7% der Theorie) 4-Hydroxy-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon-ethylenketal als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 88°C.

40 g dieses Produkts, 0,8 g p-Toluolsulfonsäure und 41 ml Ethylenglykol werden in 400 ml Toluol am Wasserabscheider gekocht (ca. 2,5 Stunden). Nach Abkühlen werden 200 ml Petrolether und 250 ml gesättigte Soda-Lösung zugegeben, 20 Minuten gerührt, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand ergibt nach Umkristallisation aus Diisopropylether 31,1 g (83% der Theorie) 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohex-3-enon-ethylenketal als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 69°C.

30,5 g dieses Produkts werden in 290 ml Essigsäureethylester in Gegenwart von 4,3 g 10%-iger Palladium-Kohle bei Raumtemperatur und einem Druck von 51,4 psi hydriert (ca. 10 Minuten). Nach Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 30,4 g (99% der Theorie) eines gelben Öls, das in 680 ml Aceton und 56 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 2,25 g Pyridinium-tosylat 72 Stunden zum Rückfluß erhitzt wird. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird in einem Ether/Essigsäureethylestergemisch (4 : 1, v/v) gelöst, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und der nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 22,5 g (89% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 94°C.

Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen erhalten, wobei an Stelle von Lithium-Pulver zum Teil n-Butyllithium eingesetzt wurde.

- a) 4-(4-Ethylphenyl)-cyclohexanon aus 4-Ethyl-brombenzol, Lithium-Pulver und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.

55

Schmelzpunkt: 28°C

- b) 4-(4-tert.-Butylphenyl)-cyclohexanon aus 4-tert.-Butylbrombenzol, Lithium-Pulver und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.

Schmelzpunkt: 91—94°C

- c) 4-(4-Methoxyphenyl)-cyclohexanon aus p-Bromanisol, Lithiumpulver und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.

Schmelzpunkt: 76—78°C.

- d) 4-(Naphthyl-2)cyclohexanon aus 2-Brom-naphthalin, Lithiumpulver und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.

Schmelzpunkt: 56—57°C.

- e) 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclohexanon aus 3,4-Dimethoxybrombenzol, n-Butyl-lithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.

Schmelzpunkt: 47—48°C.

65

- f) 4-(3-Methoxyphenyl)-cyclohexanon aus 3-Methoxy-brombenzol, Lithiumpulver und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 58° C.
- g) 4-(3,4-Dimethylphenyl)-cyclohexanon aus 3,4-Dimethylbrombenzol, Lithiumpulver und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 38—40° C.
- h) 4-(p-Biphenyl)-cyclohexanon aus 4-Brom-biphenyl, Lithiumpulver und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 130—132° C.
- i) 4-(3-Ethyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon aus 3-Ethyl-4-methoxy-brombenzol, n-Butyl-lithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,51 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 4 : 1, v:v).
- j) 4-(4-Methoxy-3-propylphenyl)-cyclohexanon aus 4-Methoxy-3-propyl-brombenzol, n-Butyl-lithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,54 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 4 : 1, v:v).
- k) 4-(3-tert-Butyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon, aus 3-tert-Butyl-4-methoxy-brombenzol, n-Butyl-lithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 4 : 1, v:v).
- l) 4-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexanon aus 4-Methoxy-2-methyl-brombenzol, n-Butyl-lithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt 50—52° C.
- m) 4-(3-Thienyl)cyclohexanon aus 3-Bromthiophen, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Wachs, Rf-Wert: 0,54 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 7 : 3, v:v).
- n) 4-(3-Furyl)cyclohexanon aus 3-Bromfuran, n-Butyl-lithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Öl, Rf-Wert: 0,52 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 7 : 3, v:v).
- o) 4-(4-Pyridyl)cyclohexanon aus 4-Brompyridin, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Öl, Rf-Wert: 0,31 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester/Methanol = 10 : 3 : 0,3, v:v:v).
- p) 4-[5-(2,4-Dimethoxy-6-methylpyrimidinyl)]cyclohexanon aus 5-Brom-2,4-dimethoxy-6-methyl-pyrimidin, n-Butyl-lithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 62—65° C.
- q) 4-(2,4,5-Trimethylphenyl)-cyclohexanon aus 2,4,5-Trimethyl-brombenzol, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 53° C.
- r) 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-cyclohexanon aus 3,4,5-Trimethoxy-brombenzol, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 113° C.
- s) 4-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon aus 3-Fluor-4-methoxy-brombenzol, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 74—76° C.
- t) 4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon aus 3-Chlor-4-methoxy-brombenzol, Lithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Öl, Rf-Wert: 0,2 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 5 : 1, v:v).
- u) 4-(3-Pyridyl)-cyclohexanon aus 3-Brompyridin, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 62—63° C.
- v) 4-(5-Pyrimidinyl)-cyclohexanon aus 5-Brompyrimidin, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 88—90° C.

Beispiel B

2-Allyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon

Zu 4,36 g (0,02 Mol) 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon in 30 ml Tetrahydrofuran werden bei –20° C 14 ml (0,021 Mol) einer 1,5molaren Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Hexan zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren bei –30° C wird die gelbe Lösung bei 0° C zu 4,8 g (0,04 Mol) Allylbromid in 10 ml Tetrahydrofuran innerhalb einer Stunde zugetropft und anschließend über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird verdampft, der Rückstand mit 100 ml Wasser verrieben, dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert und die Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Ether wird verdampft und der Rückstand durch Chromatographie (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 7 : 1, v:v) gereinigt. Man erhält 2 g eines farblosen Öls vom Rf 0,53.

Auf dieselbe Weise wurde dargestellt:

- a) 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-cyclohexanon
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Methyljodid.
Schmelzpunkt: 57° C.

Isomer A:

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 1,05 (d, 3H), 1,5–2,0 (m, 2H), 2,1–2,3 (s + m, 5H), 2,4–2,7 (m, 3H), 2,95–3,15 (3t, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,7–7,1 (m, 3H).

Isomer B:

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 1,2 (d, 3H), 1,8–2,7 (s + m, 10H), 3,1 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,7–7,1 (m, 3H).

Beispiel C

3-(4-Methoxyphenyl)-cyclopentanon

14,9 g (0,082 Mol) Phosphonoessigsäure-trimethylester in 70 ml Tetrahydrofuran werden bei 25–30°C zu 3,4 g (0,078 Mol) entöltem Natriumhydrid (55%ig) zugetropft. Das schwer rührbare Gemisch wird eine Stunde nachgerührt und anschließend 16,6 g (0,075 Mol) 3-(4-Methoxybenzoyl)-propionsäuremethylester in 300 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Das Gemisch wird 7 Stunden zum Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel verdampft, der Rückstand mit 250 ml Wasser verrieben, dreimal mit je 250 ml Ether extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird in 150 ml Essigsäureethylester gelöst und in Gegenwart von 1,5 g Palladiumkohle (10%ig) hydriert (50 psi, 30 Minuten). Das nach Verdampfen des Lösungsmittels als Öl erhaltene 1,4-Dimethoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-butan wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 6 : 1 bis 4 : 1, v:v) gereinigt.

Das erhaltene Öl wird in einer Suspension von Natriummethylat in Toluol (hergestellt aus 2,88 g (64,8 mMol) entöltem Natriumhydrid (55%-ig) und 2,08 g (64,8 mMol) Methanol) zugetropft. Das Gemisch wird zwei Stunden auf 85°C erhitzt, in 600 ml verdünnte eiskalte Salzsäure eingerührt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird eingedampft. Das verbleibende Öl wird mit 7,9 g Kochsalz, 3,95 ml Wasser und 39,5 ml Dimethylsulfoxyd eine Stunde auf 180°C erhitzt. Das Gemisch wird in 40 ml Wasser eingerührt und zweimal mit Petrolether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus wenig Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 4,35 g (72% der Theorie) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 47°C.

Beispiel D

trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin

4,4 g 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon werden mit 90 ml einer Methylamin-Lösung in Toluol in Gegenwart von 12 g Molekularsieb 3 A über Nacht gerührt. Vom Molekularsieb wird abgesaugt, das Toluol verdampft und der Rückstand in 80 ml Methanol aufgenommen. Nach portionsweiser Zugabe von 1,5 g Natriumborant unter Eiskühlung wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Methanol eingedampft, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit 2N-Salzsäure angesäuert. Nach 20 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird mit 2N-Natronlauge alkalisch gestellt, mit Ether extrahiert, der Extrakt mit Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (27% cis- und 73% trans-Isomeres) wird in 40 ml Essigsäureethylester gelöst und mit einer Lösung von 3,1 g Benzoesäure in 30 ml Essigsäureethylester versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, aus Essigsäureethylester umkristallisiert, in Wasser suspendiert, mit Ether überschichtet und durch Zugabe von 15 ml 2N-Natronlauge alkalisch gestellt. Die Etherphase wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 2,5 g (53,6% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 98°C. Massenspektrum: M^+ 233.

Beispiel E

cis- und trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin

4,08 g (20 mMol) 4-(4-Methoxyphenyl)-cyclohexanon werden mit 40 ml einer 13%igen Lösung von Methylamin in Toluol in Gegenwart von 6 g Molekularsieb über Nacht gerührt. Vom Molekularsieb wird abgesaugt, das Toluol verdampft und der Rückstand in 80 ml Methanol gelöst. Unter Eiskühlung werden 1,5 g Natriumborhydrid portionsweise zugegeben und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wird verdampft, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit 2N-Salzsäure angesäuert. Nach 20 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird mit 2N-Natronlauge alkalisch gestellt, mit Ether extrahiert, mit Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Mitteldruckchromatographie gereinigt (Aluminiumoxyd neutral, Aktivitätsstufe III). Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 4, v:v) ergab 1,13 g (25,8% der Theorie) cis-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin als farbloses Öl. NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 1,5–1,9 (m, 8H), 2,4–2,6 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,8 (dd, 2H), 7,15 (dd, 2H).

Zugabe von ca. 20% Methanol zum Fließmittel ergab 2,2 g (50,2% der Theorie) trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methylcyclohexylamin als farbloses, langsam kristallisierendes Öl. NMR-Spektrum (200 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$); Signale bei ppm: 1,1–2,1 (m, 8H), 2,4–2,6 (m, 5H), 3,7 (s, 3H), 6,8 (dd, 2H), 7,1 (dd, 2H).

Auf dieselbe Weise wurden erhalten:

- a) 4-(4-Ethylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(4-Ethylphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Schmelzpunkt: 84° C.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 1,1—1,7 (m, 7H), 1,85—2,1 (m, 4H), 2,35—2,7 (m, 7H), 7,1 (s, 4H).
- b) 4-(4-tert.-Butylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(4-tert.-Butylphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Schmelzpunkt: 99° C.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 1,1—1,7 (m, 14H), 1,9—2,25 (m, 4H), 2,35—2,7 (m, 5H), 7,1 (dd, 2H), 7,3 (dd, 2H).
- c) N-Methyl-4-(naphthyl-2)cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(Naphthyl-2)-cyclohexanon und Methylamin.
Farbloses Öl.
Rf-Wert: 0,2 (trans) + 0,3 (cis) (Kieselgel, Toluol/Äthanol/konz. NH₃ = 75 : 25 : 2, v:v).
- d) trans-4-(p-Biphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin
aus 4-(p-Biphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Schmelzpunkt: 120—123° C.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 1,25—1,7 (m, 4H), 2,4—2,7 (m, 5H), 7,2—7,6 (m, 9H).
- e) N-n-Amyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und n-Amylamin.
Farbloses Öl, das in unreiner Form weiter umgesetzt wurde.
- f) trans-N-Cyclohexylmethyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Cyclohexylmethylamin.
Schmelzpunkt: 71—73° C.
- g) 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Schmelzpunkt 98—100° C.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 1,1—1,6 (m, 4H), 1,7—2,1 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,3—2,5 (m, 5H), 3,7 (s, 3H), 6,7—7,0 (m, 3H).
- h) 4-(3,4-Dimethylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(3,4-Dimethylphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 1,1—2,1 (m, 8H), 2,2 (2s, 6H), 2,35—2,7 (m, 5H), 6,9—7,2 (m, 3H).
- i) 4-(3-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(3-Methoxyphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Gelbliches Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,1—2,8 (m, 14H), 3,8 (s, 3H), 6,6—7,3 (m, 4H).
- j) 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Farbloses Öl.
Rf-Wert 0,3 (trans) und 0,4 (cis) (Kieselgel, Toluol/Äthanol/konz. NH₃ = 75 : 75 : 2, v:v:v).
- k) 2-Allyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (Isomeren-Gemisch)
aus 2-Allyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 1,1—2,1 (m, 9H), 2,2 (s, 3H), 2,4—2,5 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,9—5,1 (m, 2H), 5,7—5,9 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,9—7,0 (m, 2H).
- l) 3-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclopentylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 3-(4-Methoxyphenyl)-cyclopentanone und Methylamin.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 1,2—2,5 (m + d, 9H), 2,9—3,3 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,8—7,2 (m, 4H).
- m) cis-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,5—1,9 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,4—2,55 (s + m, 4H), 2,75 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 6,7—7,1 (m, 3H).
- n) 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-N-methyl-cyclohexylamin (Isomerengemisch A)
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-cyclohexanon (Isomer A) und Methylamin.
Farbloses Öl, das als Rohprodukt weiter umgesetzt wurde.
- o) 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-N-methylcyclohexylamin (Isomerengemisch B)
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-cyclohexanon (Isomer B) und Methylamin.
Farbloses Öl, das als Rohprodukt weiter umgesetzt wurde.
- p) cis- und trans-4-(3-Ethyl-4-methoxyphenyl)-N-methylcyclohexylamin
aus 4-(3-Ethyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.

Trennung der Isomeren durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxyd neutral, Aktivitätsstufe III).
 Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 7, v.v., ergab die cis-Form als farbloses Öl.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3 / CD_3OD); Signale bei ppm: 1,2 (t, 3H), 1,5–1,9 (m, 8H), 2,4 (s, 3H), 2,45–2,7 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (m, 1H), 7,05 (m, 2H).
 Zugabe von ca. 20% Methanol zum Fließmittel ergab die trans-Form als farbloses Öl. 5
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3 / CD_3OD); Signale bei ppm: 1,2 (t, 3H), 1,25–1,6 (m, 5H), 1,85–2,15 (m, 4H), 2,35–2,5 (s + m, 4H), 2,6 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (m, 1H), 7,0 (m, 2H).
 q) cis- und trans-4-(4-Methoxy-3-propylphenyl)-N-methylcyclohexylamin
 aus 4-(4-Methoxy-3-propylphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
 Trennung der Isomeren durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxyd neutral, Aktivitätsstufe III). 10
 Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester/Methanol = 100 : 30 : 1, v.v.v., ergab die cis-Form als farbloses Öl.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 0,95 (t, 3H), 1,5–1,9 (m, 10H), 2,45 (s, 3H), 2,45–2,65 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,75 (dd, 1H), 7,02 (m, 2H).
 Erhöhung der Polarität der mobilen Phase (Petrolether/Essigsäureethylester/Methanol = 100 : 30 : 2, v.v.v.) 15
 ergab die trans-Form als farbloses Öl.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3 / CD_3OD); Signale bei ppm: 0,95 (t, 3H), 1,15–1,7 (m, 7H), 1,85–2,15 (m, 4H), 2,35–2,6 (s + m, 6H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (m, 2H).
 r) cis- und trans-4-(3-tert.-Butyl-4-methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin
 aus 4-(3-tert.-Butyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon und Methylamin. 20
 Trennung der Isomeren durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxyd neutral, Aktivitätsstufe III).
 Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester/Methanol = 100 : 30 : 1, v.v.v., ergab die cis-Form als farbloses Öl.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 1,4 (s, 9H), 1,45–1,9 (m, 8H), 2,42 (s, 3H), 2,45–2,6 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (d, 1H), 7,0–7,15 (m, 2H). 25
 Erhöhung der Polarität der mobilen Phase (Petrolether/Essigsäureethylester/Methanol = 100 : 30 : 2) ergab die trans-Form als farbloses Öl.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 1,05–1,6 (m, 14H), 1,85–2,15 (m, 4H), 2,35–2,5 (s + m, 4H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H).
 s) cis- und trans-4-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin 30
 aus 4-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexanon und Methylamin. Trennung der Isomeren durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxyd neutral, Aktivitätsstufe III).
 Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester/Methanol = 100 : 30 : 1 ergab die cis-Form als farbloses Öl.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 1,5–1,8 (m, 6H), 1,8–2,0 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,55–2,75 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,7 (m, 2H), 7,15–7,2 (m, 1H). 35
 Die trans-Form wurde ebenfalls als Öl, das später kristallisierte, erhalten.
 Schmelzpunkt: 43–45°C
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 1,1–1,6 (m, 4H), 1,75–1,9 (m, 2H), 2,0–2,15 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,35–2,5 (s + m, 4H), 2,55–2,75 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,7 (m, 2H), 7,1 (m, 1H). 40
 t) trans-N-methyl-4-(3-thienyl)cyclohexylamin
 aus 4-(3-Thienyl)cyclohexanon und Methylamin.
 Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxyd neutral, Aktivitätsstufe III; Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester/Methanol = 100 : 30 : 3, v.v.v.).
 Farbloses Öl.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 1,05–1,6 (m, 3H), 1,6–1,85 (m, 1H), 1,95–2,15 (m, 4H), 2,3–2,5 (s + m, 4H), 2,5–2,75 (m, 1H), 6,9–7,0 (m, 2H), 7,35 (m, 1H). 45
 u) trans-4-(3-Furyl)-N-methyl-cyclohexylamin
 aus 4-(3-Furyl)cyclohexanon und Methylamin.
 Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxyd neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester/Methanol = 100 : 30 : 3, v.v.v.). 50
 Farbloses Öl.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 1,05–1,5 (m, 3H), 1,6–1,8 (m, 1H), 1,95–2,1 (m, 4H), 2,3–2,55 (s + m, 5H), 6,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,35 (m, 1H).
 v) trans-N-Ethyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
 aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Ethylamin. 55
 Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxyd neutral, Aktivitätsstufe III; Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 6 : 1 bis 1 : 1, v.v.).
 Farbloses Öl.
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 1,1–1,6 (t + m, 7H), 1,8–2,1 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,35–2,6 (m, 2H), 2,65–2,75 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,7–7,0 (m, 3H). 60
 w) trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-(n-propyl)-cyclohexylamin
 aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und n-Propylamin. Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxyd neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 6 : 1, v.v.).
 Farbloses Öl. 65
 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 0,95 (t, 3H), 1,1–1,6 (m, 6H), 1,8–2,15 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,3–2,58 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,75 (m, 1H), 7,0 (m, 2H).
 x) trans-N-(n-Butyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

- aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und n-Butylamin.
Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 7 : 1, v.v).
Farbloses Öl.
- 5 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 0,92 (t, 3H), 1,1—1,6 (m, 10H), 1,8—2,15 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,3—2,6 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,75 (m, 1H), 7,0 (m, 2H).
- y) trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-(n-pentyl)-cyclohexylamin
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und n-Pentylamin.
Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 13 : 1, v.v).
Farbloses Öl.
- 10 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,1—1,6 (m, 10H), 1,8—2,1 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,3—2,6 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,75 (m, 1H), 7,0 (m, 2H).
- z) trans-N-Isopropyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Isopropylamin.
Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 10 : 1 bis 1 : 1, v.v).
Farbloses Öl.
- 15 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 1,05 (d, 6H), 1,1—1,6 (m, 4H), 1,8—2,1 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,3—2,65 (m, 2H), 2,9—3,1 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,7—7,0 (m, 3H).
- aa) trans-N-Isobutyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Isobutylamin.
Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 6 : 1, v.v).
Schmelzpunkt: 44—46°C.
- 20 ab) trans-N-(2,2-Dimethyl-1-propyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und 2,2-Dimethyl-1-propylamin.
Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 10 : 0,25, v.v).
Schmelzpunkt: 42—44°C.
- 30 ac) trans-N-Allyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und 2-Allylamin.
Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 15 : 1 bis 10 : 1, v.v).
Farbloses Öl.
- 35 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 1,1—1,6 (m, 4H), 1,8—2,1 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,35—2,65 (m, 2H), 3,25—3,6 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 5,1—5,25 (m, 2H), 5,8—6,0 (m, 1H), 6,7—7,0 (m, 3H).
- ad) trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-phenyl-cyclohexylamin
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Anilin.
Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 30 : 1, v.v).
Schmelzpunkt 99—101°C.
- 40 ae) trans-N-Cyclohexyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Cyclohexylamin.
Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 10 : 1, v.v).
Schmelzpunkt: 68—70°C.
- 45 af) trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus 4-(4-Pyridyl)cyclohexanon und Methylamin.
Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid basisch, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester/Methanol = 50 : 50 : 5, v.v.v).
Gelbliches Öl.
- 50 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3); Signale bei ppm: 1,1—1,65 (2dq, 4H), 1,85—2,2 (2d, 4H), 1,83-2,6 (s + m, 5H), 7,12 (d, 2H), 8,5 (d, 2H).
- 55 ag) 4-[5-(2,4-Dimethoxy-6-methylpyrimidinyl)]-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-[5-(2,4-Dimethoxy-6-methylpyrimidinyl)]cyclohexanon und Methylamin.
Gelbliches Öl, das roh weiter umgesetzt wurde. Rf-Wert 0,2 (trans) und 0,4 (cis) (Petrolether/Essigester/Methanol = 10 : 3 : 0,3, v.v) Aluminiumoxid.
- 60 ah) N-Methyl-4-(2,4,5-trimethylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(2,4,5-Trimethylphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Schmelzpunkt: 99°C.
Farbloses Öl, das als Rohprodukt weiter umgesetzt wurde.
- ai) N-Methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Schmelzpunkt: 107—108°C.
- 65 aj) trans-4-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin
aus 4-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Öl, Rf-Wert: 0,15 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester/Methanol = 10 : 1 : 0,5, v.v.v).

- ak) trans-4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin
aus 4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Öl, Rf-Wert: 0,1 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester/Methanol = 10 : 1 : 0,5, v:v:v).
- al) trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-(3-methyl-1-butyl)-cyclohexylamin
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und 3-Methylbutylamin. 5
Farbloses Öl, Rf-Wert: 0,5 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 4 : 1, v:v).
- am) trans-N-(3,3-Dimethyl-1-butyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und 3,3-Dimethylbutylamin.
Schmelzpunkt: 36–38°C.
- an) trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-(2-propin-1-yl)-cyclohexylamin 10
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Propargylamin.
Farbloses Öl, Rf-Wert: 0,5 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 1, v:v).
- ao) trans-N-Methyl-4-(3-pyridyl)-cyclohexylamin
aus 4-(3-Pyridyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Gelbliches Öl, Rf-Wert: 0,26 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1, v:v). 15
- po) trans-N-Methyl-4-(5-pyrimidinyl)-cyclohexylamin
aus 4-(5-Pyrimidinyl)-cyclohexanon und Methylamin.
Farbloses Öl, Rf-Wert: 0,2 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1, v:v).
- Verfahren zur Herstellung der Endprodukte: 20
- Beispiel 1
- N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
- 650 mg (2,8 mMol) 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methylcyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und 300 mg 25
(3 mMol) Triethylamin werden in 40 ml Ether und 5 ml Methylenchlorid vorgelegt und unter Eiskühlung 410 mg
(3,1 mMol) Hexansäurechlorid in 10 ml Ether zugetropft. Es wird 30 Minuten ohne Kühlung nachgerührt, in
100 ml 1n-Salzsäure eingerührt und mit 100 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wird erst mit 50 ml
gesättigter Natriumbicarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und einge- 30
dampft. Man erhält 900 mg der Titelverbindung in Form eines leicht gelben Öls.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,2–2,1 (m, 14H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,5 (m, 3H),
2,85 (2s, 3H), 3,6–3,75 (m, 0,5H), 3,8 (s, 3H), 4,5–4,65 (m, 0,5H), 6,7–7,0 (m, 3H).
Auf dieselbe Weise wurden dargestellt:
- a) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin 35
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,3–2,1 (m, 14H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,45 (m,
3H), 2,85 (2s, 3H), 3,6–3,75 und 4,5–4,65 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,7–7,0 (m, 3H).
- b) cis-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin 40
aus cis-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,2–2,1 (m, 12H), 2,2–2,45 (m, 4H), 2,7 (s,
3H), 3,02 (m, 1H), 3,6–3,75 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,88 (m, 2H), 7,3 (m, 2H).
- c) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin 45
aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,3–2,1 (m, 14H), 2,25–2,55 (m, 3H), 2,85
(2s, 3H), 3,6–3,75 und 4,5–4,65 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (m, 2H), 7,1 (m, 2H).
- d) 4-(4-Ethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) 50
aus 4-(4-Ethylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–2,1 (m, 17H), 2,2–2,7 (m, 5H), 2,85 (2s,
3H), 3,6–3,75 und 4,5–4,65 (2m, 1H), 7,1 (d, 4H).
- e) 4-(4-tert-Butylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) 55
aus 4-(4-tert-Butylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.
Schmelzpunkt: 72–73°C.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,25–2,1 (m, 23H), 2,3–2,55 (m,
3H), 2,8–2,9 (2s, 3H), 3,6–3,75 und 4,4–4,6 (2m, 1H), 7,1–7,4 (m, 4H).
- f) N-Hexanoyl-N-methyl-4-(naphthyl-2)cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) 60
aus N-Methyl-4-(naphthyl-2)cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,2–2,15 (m, 14H), 2,2–2,7 (m, 3H), 2,85
(2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,55–4,75 (2m, 1H), 7,3–7,9 (m, 7H).
- g) trans-4-(p-Biphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin 65
aus trans-4-(p-Biphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Schmelzpunkt: 111–113°C.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,25–2,1 (m, 14H), 2,25–2,6 (m, 3H), 2,85

(2s, 3H), 3,6—3,8 und 4,5—4,7 (2m, 1H), 7,2—7,6 (m, 9H).

h) N-Hexanoyl-N-methyl-4-(3-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(3-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

5 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2—2,1 (m, 14H), 2,2—2,6 (m, 3H), 2,85 (2s, 3H), 3,6—3,9 (2s + m, 3,5H), 4,4—4,6 (m, 0,5H), 6,7—7,3 (m, 4H).

i) 4-(3,4-Dimethylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(3,4-Dimethylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

10 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,2—2,1 (m, 14H), 2,15—2,5 (m, 9H), 2,85 (d, 3H), 3,6—3,8 und 4,5—4,65 (2m, 1H), 6,9—7,1 (m, 3H).

j) 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

15 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,2—2,1 (m, 14H), 2,2—2,5 (m, 3H), 2,45 (d, 3H), 3,6—3,75 und 4,5—4,65 (2m, 1H), 3,8—3,9 (dd, 6H), 6,7—6,9 (m, 3H).

k) 2-Allyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin (Isomerengemisch)
aus 2-Allyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (Isomerengemisch) und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

20 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2—2,7 (m, 18H), 2,8—3,2 (m, 3H), 3,3—3,5 und 4,4—4,6 (2m, 1H), 3,8 (d, 3H), 4,9—5,1 (m, 2H), 5,6—5,9 (m, 1H), 6,7—7,05 (m, 3H).

l) N-n-Amyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus N-n-Amyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

25 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,8—1,2 (m, 10H), 1,25—2,05 (m, 16H), 2,2 (s, 3H), 2,2—2,5 (m, 3H), 3,05—3,2 (m, 2H), 3,6—3,75 und 3,9—4,1 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,7—7,0 (m, 3H).

m) N-Cyclohexylmethyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus N-Cyclohexylmethyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

30 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 5H), 1,1—2,05 (m, 24H), 2,15—2,5 (s + m, 6H), 3,0—3,2 (t, 2H), 3,55—3,75 und 3,9—4,1 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,7—7,0 (m, 3H).

n) cis-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus cis-N-Methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

35 Farbloses Öl vom R_f-Wert 0,3 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 1, v:v).

o) N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methylcyclohexylamin (I)
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-N-methyl-cyclohexylamin (Isomerengemisch A) und Hexansäurechlorid.

Isomer A:

40 Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 6H), 1,2—2,1 (m, 13H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,4 (m, 2H), 2,5—2,7 (m, 1H), 3,15 (2s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,0—4,95 (2m, 1H), 6,7—7,0 (m, 3H).

Isomer B:

45 Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 6H), 1,2—2,1 (m, 13H), 2,2 (s, 3H), 2,25—3,0 (m, 6H), 3,2—3,4 (m, 0,5H), 3,8 (s, 3H), 4,3—4,6 (m, 0,5H), 6,7—7,05 (m, 3H).

p) N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-cyclohexylamin (II) (Isomerengemisch)
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-N-methyl-cyclohexylamin (Isomerengemisch B) und Hexansäurechlorid.

50 Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 6H), 1,2—2,1 (m, 13H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,7 (m, 3H), 2,8 + 3,15 (2d, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,3—4,5, 4,95 (2m, 1H), 6,7—7,05 (m, 3H).

q) cis-4-(3-Ethyl-4-methoxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
aus cis-4-(3-Ethyl-4-methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

55 Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,25—2,05 (m, 12H), 2,2—2,45 (m, 4H), 2,55—2,8 (m, 5H), 3,05 (m, 1H), 3,6—3,75 und 4,45—4,65 (2m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 7,1—7,2 (m, 2H).

r) trans-4-(3-Ethyl-4-methoxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(3-Ethyl-4-methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

60 Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,25—1,9 (m, 12H), 1,9—2,1 (m, 2H), 2,2—2,55 (m, 3H), 2,55—2,7 (q, 2H), 2,9 (2s, 3H), 3,6—3,75 und 4,5—4,7 (2m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,75 (m, 1H), 6,95—7,05 (m, 2H).

s) cis-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-propylphenyl)-cyclohexylamin
aus cis-4-(4-Methoxy-3-propylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

65 Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 6H), 1,2—2,05 (m, 15H), 2,15—2,45 (3m,

- 3H), 2,5–2,65 (t, 2H), 2,7 (s, 3H), 3,0 (m, 1H), 3,6–3,75 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (d, 1H), 7,05–7,2 (m, 2H).
- t) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-propylphenyl)cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-propylphenyl)-N-methyl-cyclohexyl-amin und Hexansäurechlorid. 5
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85–1,0 (m, 6H), 1,25–1,45 (m, 4H), 1,45–1,9 (m, 10H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,25–2,5 (m, 3H), 2,5–2,65 (m, 2H), 2,85 (2s, 3H), 3,6–3,75 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,9–7,05 (m, 2H).
- u) cis-4-(3-tert.-Butyl-4-methoxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
aus cis-4-(3-tert.-Butyl-4-methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid. 10
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–2,1 (m, 21H), 2,15–2,45 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 3,0 (m, 1H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,8 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (m, 1H).
- v) trans-4-(3-tert.-Butyl-4-methoxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(3-tert.-Butyl-4-methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid. 15
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,25–1,45 (m, 13H), 1,5–1,9 (m, 8H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,25–2,5 (m, 3H), 2,85 (2s, 3H), 3,6–3,75 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,1 (m, 1H).
- w) cis-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus cis-4-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid. 20
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,25–2,1 (m, 14H), 2,2–2,4 (s + m, 5H), 2,9 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,6–3,75 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,7 (m, 2H), 7,3–7,4 (m, 1H).
- x) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid. 25
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,95 (m, 3H), 1,25–1,45 (m, 4H), 1,5–2,05 (m, 10H), 2,25–2,45 (s + m, 5H), 2,5–2,75 (m, 1H), 2,85 (2s, 3H), 3,6–3,75 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,7 (m, 2H), 7,12 (d, 1H). 30
- y) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(3-thienyl)cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(3-thienyl)cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,1–1,45 (m, 4H), 1,45–1,9 (m, 8H), 2,0–2,25 (m, 2H), 2,25–2,45 (m, 2H), 2,45–2,75 (m, 1H), 2,85 (2s, 3H), 3,55–3,75 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,25 (m, 1H). 35
- z) trans-4-(3-Furyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(3-Furyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–1,9 (m, 12H), 1,9–2,2 (m, 2H), 2,2–2,5 (m, 3H), 2,85 (2s, 3H), 3,55–3,75 und 4,45–4,65 (2m, 1H), 6,3 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,35 (m, 1H). 40
- aa) trans-N-Ethyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Ethyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85–0,95 (m, 3H), 1,1–2,1 (m, 17H), 2,2 (s, 3H), 2,3–2,5 (m, 3H), 3,2–3,4 (q, 2H), 3,6–3,75 (m, 0,5H), 3,8 (s, 3H), 4,3–4,5 (m, 0,5H), 6,7–7,05 (m, 3H). 45
- ab) trans-N-Hexanoyl-N-(n-propyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-(n-propyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD); Signale bei ppm: 0,8–1,0 (m, 6H), 1,2–1,45 (m, 4H), 1,45–2,05 (m, 12H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,55 (m, 3H), 3,05–3,25 (m, 2H), 3,55–3,75 und 4,25–4,45 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (m, 2H). 50
- ac) trans-N-(n-Butyl)-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-(n-Butyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD); Signale bei ppm: 0,8–1,0 (m, 6H), 1,2–1,45 (m, 6H), 1,45–2,05 (m, 12H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,55 (m, 3H), 3,1–3,3 (m, 2H), 3,55–3,85 (s + m, 3,5H), 4,25–4,45 (m, 0,5H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (m, 2H). 55
- ad) trans-N-Hexanoyl-N-(n-pentyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-(n-pentyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,8–1,05 (m, 6H), 1,15–2,05 (m, 20H), 2,22 (s, 3H), 2,25–2,55 (m, 3H), 3,05–3,3 (m, 2H), 3,55–3,85 (s + m, 3,5H), 4,25–4,5 (m, 0,5H), 6,75 (d, 1H), 7,0 (m, 2H). 60
- ae) trans-N-Hexanoyl-N-isopropyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Isopropyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,95 (t, 3H), 1,15–2,1 (m, 19H), 2,22 (s, 3H), 2,3 (t, 3H), 2,4–2,75 (m, 2H), 3,4–3,7 und 3,9–4,1 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 7,0 (m, 2H). 65

- af) trans-N-Hexanoyl-N-isobutyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Isobutyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD); Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 9H), 1,2—2,1 (m, 15H), 2,2 (s, 3H),
2,3—2,5 (m, 3H), 3,05—3,15 (t, 2H), 3,6—3,75 (m, 0,5H), 3,8 (s, 3H), 3,9—4,1 (m, 0,5H), 6,7—7,05 (m, 3H).
- ag) trans-N-(2,2-Dimethyl-1-propyl)-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-(2,2-Dimethyl-1-propyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85—1,05 (m, 12H), 1,2—2,1 (m, 13H), 2,2 (s, 3H),
2,25—2,75 (m, 4H), 2,8—3,0 und 3,5—3,7 (2m, 1H), 3,05—3,2 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,7—7,0 (m, 3H).
- ah) trans-N-Allyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Allyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,14—2,1 (m, 13H), 2,2 (s, 3H),
2,25—2,5 (m, 3H), 3,65—3,85 (s + m, 4H), 3,9—4,05 (m, 2H), 4,4—4,6 (m, 1H), 5,05—5,3 (m, 2H), 5,7—5,95 (m,
1H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (m, 2H).
- ai) trans-N-Hexanoyl-N-phenyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-phenyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,8 (t, 3H), 1,05—1,4 (m, 6H), 1,45—1,77 (m, 6H),
1,8—2,05 (m, 6H), 2,1—2,35 (s + m, 4H), 3,8 (s, 3H), 4,65—4,85 (m, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,4
(m, 3H).
- aj) trans-N-Cyclohexyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Cyclohexyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,1—2,1 (m, 23H), 2,2 (s, 3H),
2,25—2,7 (m, 4H), 2,9—3,3 (m, 1H), 3,4—3,7 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,75 (m, 1H), 7,0 (m, 2H).
- ak) trans-N-Butyryl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Buttersäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,0 (m, 3H), 1,6—1,9 (m, 8H), 1,9—2,1 (m, 2H), 2,2 (s,
3H), 2,25—2,55 (m, 3H), 2,85 (2s, 3H), 3,6—3,8 und 4,5—4,7 (2m, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 7,0 (m, 2H).
- al) trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-octanoyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Octansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 3H), 1,15—1,45 (m, 8H), 1,45—1,85 (m, 8H),
1,88—2,1 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,5 (m, 3H), 2,85 (2s, 3H), 3,6—3,85 (s + m, 3,5H), 4,5—4,7 (m, 0,5H), 6,75 (d,
1H), 7,0 (m, 2H).
- am) trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-nonanoyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Nonansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,15—1,5 (m, 10H), 1,5—1,9 (m,
8H), 1,9—2,1 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,3—2,55 (m, 3H), 2,9 (2s, 3H), 3,6—3,8 und 4,4—4,6 (2m, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,8
(d, 1H), 7,0 (m, 2H).
- an) trans-N-(3,3-Dimethyl-butyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 3,3-Dimethylbuttersäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,1 (s, 9H), 1,45—1,85 (m, 6H), 1,85—2,1 (m, 2H), 2,2 (s,
3H), 2,25—2,5 (m, 3H), 2,85 (2s, 3H), 3,6—3,85 (s + m, 3,5H), 4,5—4,7 (m, 0,5H), 6,75 (d, 1H), 7,0 (m, 2H).
- ao) trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-pivaloyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Pivalinsäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD); Signale bei ppm: 1,3 (s, 9H), 1,4—1,9 (m, 6H), 1,9—2,1 (m, 2H),
2,2 (s, 3H), 2,35—2,55 (m, 1H), 2,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,0—4,35 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (m, 2H).
- ap) trans-N-Cyclohexancarbonyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Cyclohexancarbonsäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD); Signale bei ppm: 1,15—2,1 (m, 18H), 2,2 (2s, 3H), 2,3—2,65 (m,
2H), 2,9 (2s, 3H), 3,65—3,85 (s + m, 3,5H), 4,4—4,6 (m, 0,5H), 6,8 (dd, 1H), 7,0 (m, 2H).
- aq) trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Benzoesäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,15—1,5 (m, 1H), 1,5—2,1 (m, 7H), 2,1—2,5 (s + m, 4H),
2,75—3,1 (m, 3H), 3,45—3,7 und 4,5—4,75 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,65—6,8 (m, 1H), 6,8—7,1 (m, 2H), 7,3—7,5 (m,
5H).
- ar) trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-phenylacetyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Phenyllessigsäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,35–1,8 (m, 6H), 1,82–2,05 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,5 (m, 1H), 2,88 (2s, 3H), 3,65–3,85 (s + m, 3,5H), 4,08 (s, 2H), 4,45–4,65 (m, 0,5H), 6,8 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,2–7,45 (m, 5H).

as) trans-N-Butyryl-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Buttersäurechlorid.

5

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,0 (m, 3H), 1,45–1,9 (m, 8H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,2–2,55 (m, 3H), 2,85 (2s, 3H), 3,6–3,85 (s + m, 3,5H), 4,5–4,7 (m, 0,5H), 6,85 (d, 2H), 7,15 (d, 2H).

at) trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-N-nonanoyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Nonansäurechlorid.

10

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,15–1,5 (m, 10H), 1,5–1,9 (m, 8H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,25–2,55 (m, 3H), 2,85 (2s, 3H), 3,6–3,75 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,85 (d, 2H), 7,1 (d, 2H).

15

au) trans-N-(3,3-Dimethyl-butyl)-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 3,3-Dimethylbuttersäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,05 (2s, 9H), 1,45–1,9 (m, 6H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,25–2,6 (m, 3H), 2,9 (2s, 3H), 3,65–3,9 (s + m, 3,5H), 4,45–4,65 (m, 0,5H), 6,85 (d, 2H), 7,15 (d, 2H).

20

av) trans-N-Cyclohexancarbonyl-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Cyclohexancarbonsäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,1–2,1 (m, 18H), 2,3–2,6 (m, 2H), 2,9 (2s, 3H), 3,6–3,85 (s + m, 3,5H), 4,45–4,7 (m, 0,5H), 6,85 (m, 2H), 7,1 (m, 2H).

25

aw) trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-N-pivaloyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Pivalinsäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,3 (s, 9H), 1,45–1,88 (m, 6H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,35–2,6 (m, 1H), 2,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,05–4,3 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,15 (d, 2H).

30

ax) trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-N-octanoyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Octansäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,15–1,45 (m, 8H), 1,45–1,9 (m, 5H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,25–2,55 (m, 3H), 2,85 (2s, 3H), 3,55–3,85 (s + m, 3,5H), 4,5–4,7 (m, 0,5H), 6,85 (d, 2H), 7,15 (d, 2H).

35

ay) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-pyridyl)cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Gelbliches Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–1,45 (m, 4H), 1,5–1,9 (m, 8H), 1,9–2,15 (m, 2H), 2,2–2,6 (m, 3H), 2,85 (2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 7,1 (m, 2H), 8,5 (m, 2H).

40

az) trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Benzoesäurechlorid.

Schmelzpunkt: 155–158°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,1–1,5 (m, 1H), 1,55–2,1 (m, 7H), 2,25–2,6 (m, 1H), 2,75–3,1 (m, 3H), 3,45–3,85 (s, 3H + m, 0,5H), 4,45–4,8 (m, 0,5H), 6,82 (d, 2H), 6,94–7,25 (m, 2H), 7,3–7,5 (m, 5H).

45

ba) trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-N-phenylacetyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Phenylacetylchlorid.

Farbloses Wachs.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,2–1,82 (m, 6H), 1,85–2,0 (m, 2H), 2,3–2,5 (m, 1H), 2,85 (2s, 3H), 3,6–3,85 (2s + m, 5,5H), 4,5–4,7 (m, 0,5H), 6,85 (d, 2H), 7,0–7,18 (m, 2H), 7,2–7,4 (m, 5H).

50

bb) 4-[5-(2,4-Dimethoxy-6-methylpyrimidinyl)]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-[5-(2,4-Dimethoxy-6-methylpyrimidinyl)]-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.

55

Gelbliches Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85–1,0 (m, 3H), 1,2–1,45 (m, 4H), 1,45–1,85 (m, 8H), 1,85–2,5 (ds + m, 8H), 2,87 + 3,1 (ds + s, 3H), 3,5–3,8 + 4,45–4,8 (2m, 1H), 3,95 (2s, 6H).

bc) N-Hexanoyl-N-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus N-Methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.

60

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–2,1 (m, 16H), 2,25–2,5 (m, 3H), 2,85 (2s, 3H), 3,7 + 4,6 (2m, 1H), 3,85 (3s, 9H), 6,4 (s, 2H).

bd) N-Hexanoyl-N-methyl-4-(2,4,5-trimethylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus N-Methyl-4-(2,4,5-trimethylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

65

Schmelzpunkt: 65°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–2,0 (m, 16H), 2,15–2,3 (3s, 9H), 2,55–2,7 (m, 1H), 3,7 + 4,55 (2m, 1H), 6,9–7,0 (s + d, 2H).

- be) trans-4-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,93 (t, 3H), 1,23–2,10 (m, 14H), 2,20–2,58 (m, 3H),
2,80–2,90 (2s, 3H), 3,67 (m, 0,45H), 3,88 (s, 3H), 4,57 (m, 0,55H), 6,80–7,00 (m, 3H).
- 5 bf) trans-4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Schmelzpunkt 96–98°C.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,92 (t, 3H), 1,18–1,47 (m, 4H), 1,47–2,12 (m, 10H),
10 2,22–2,56 (m, 3H), 2,85–2,89 (2s, 3H), 3,67 (m, 0,4H), 3,90 (s, 3H), 4,57 (m, 0,6H), 6,86 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,21
(m, 1H).
- bg) trans-N-Methyl-N-pentanoyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Pentansäurechlorid.
Gelbliches Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,95 (t, 3H), 1,2–1,5 (m, 2H), 1,5–1,92 (m, 8H),
15 1,92–2,15 (m, 2H), 2,2–2,6 (m, 3H), 2,88 (2s, 3H), 3,36–3,8 und 4,48–4,7 (2m, 1H), 7,05–7,2 (m, 2H), 8,45–8,6
(m, 2H).
- bh) trans-N-Heptanoyl-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Heptansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,2–1,45 (m, 6H), 1,48–1,9 (m, 8H),
20 1,92–2,15 (m, 2H), 2,25–2,6 (m, 3H), 2,9 (2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 7,08–7,18 (m, 2H), 8,45–8,6
(m, 2H).
- bi) trans-N-Methyl-N-octanoyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Octansäurechlorid.
Gelbliches Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,2–1,46 (m, 8H), 1,49–1,92 (m, 8H),
25 1,92–2,13 (m, 2H), 2,25–2,6 (m, 3H), 2,88 (2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 7,08–7,18 (m, 2H), 8,45–8,6
(m, 2H).
- bj) trans-N-Hexadecanoyl-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Hexadecansäurechlorid.
Gelbliche Kristalle.
Schmelzpunkt: 52–54°C (Petrolether).
- 30 bk) trans-N-Methyl-N-octadecanoyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Octadecansäurechlorid.
Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 55–57°C (Petrolether).
- 35 bl) trans-N-Methyl-N-(trans-9-octadecenoyl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und trans-9-Octadecensäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,15–1,48 (m, 20H), 1,5–2,14 (m, 14H),
40 2,25–2,6 (m, 3H), 2,88 (2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 5,32–5,43 (m, 2H), 7,08–7,18 (m, 2H),
8,45–8,59 (m, 2H).
- bm) trans-N-Methyl-N-(9,12,15-octadecatrienoyl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und 9,12,15-Octadecatriensäurechlorid.
Gelbliches Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,0 (t, 3H), 1,25–1,49 (m, 8H), 1,5–1,92 (m, 9H),
45 1,92–2,2 (m, 6H), 2,22–2,65 (m, 3H), 2,7–2,95 (m, 6H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 5,22–5,5 (m, 6H),
7,08–7,2 (m, 2H), 8,45–8,6 (m, 2H).
- 50 bn) trans-N-Methyl-N-nonanoyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Nonansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,15–1,45 (m, 10H), 1,48–1,9 (m, 8H),
55 1,91–2,13 (m, 2H), 2,24–2,6 (m, 3H), 2,88 (2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 7,05–7,2 (m, 2H), 8,45–8,6
(m, 2H).
- bo) trans-N-Methyl-N-(3-methyl-butyryl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und 3-Methylbuttersäurechlorid.
Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 65–67°C (Petrolether).
- 60 bp) trans-N-(3,3-Dimethyl-butyryl)-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und 3,3-Dimethylbuttersäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,08 (s, 9H), 1,45–2,15 (m, 8H), 2,29 (d, 2H), 2,33–2,6
(m, 1H), 2,89 (2s, 3H), 3,65–3,9 und 4,55–4,75 (2m, 1H), 7,08–7,18 (m, 2H), 8,45–8,58 (m, 2H).
- 65 bq) trans-N-(4-Hexenoyl)-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und 4-Hexensäurechlorid.
Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 51–53°C (Petrolether).

- br) trans-N-Methyl-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und 5-Methyl-4-hexensäurechlorid.
Gelbliches Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,45–1,9 (m, 12H), 1,91–2,15 (m, 2H), 2,25–2,63 (m, 5H), 2,88 (2s, 3H), 3,6–3,82 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 5,08–5,25 (m, 1H), 7,05–7,17 (m, 2H), 8,42–8,55 (m, 2H). 5
- bs) trans-N-Cyclohexanocarbonyl-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Cyclohexanocarbonylsäurechlorid.
Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 119–120°C (Petrolether).
- bt) trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Benzoylchlorid. 10
Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 172–173°C (Petrolether).
- bu) trans-N-Methyl-N-phenylacetyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Phenylacetylsäurechlorid. 15
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,32–2,1 (m, 8H), 2,3–2,58 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,6–3,85 (m + d, 2,5H), 4,5–4,72 (m, 0,5H), 7,05–7,18 (m, 2H), 7,2–7,45 (m, 5H), 8,45–8,6 (m, 2H).
- bv) trans-N-Methyl-N-(4-phenylbutyryl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und 4-Phenylbuttersäurechlorid. 20
Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt 95–96°C (Petrolether).
- bw) trans-N-Methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und 4-Phenyl-3-butenensäurechlorid. 25
Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 128–130°C (Aceton).
- bx) trans-N-Cinnamoyl-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Zimtsäurechlorid.
Farblose Kristalle. 30
Schmelzpunkt 164–166°C (Petrolether).
- by) trans-N-Methyl-N-(5-methyl-hexanoyl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und 5-Methylhexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (2s, 6H), 1,15–1,35 (m, 1H), 1,4–2,16 (m, 12H), 2,2–2,65 (m, 3H), 2,88 (2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 7,05–7,18 (m, 2H), 8,45–8,6 (m, 2H). 35
- bz) trans-N-Methyl-N-(cis, cis-9.12-octadecadienoyl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und cis, cis-9.12-Octadecadiensäurechlorid.
Gelbliches Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,2–1,5 (m, 12H), 1,5–1,92 (m, 9H), 1,92–2,18 (m, 6H), 2,2–2,6 (m, 3H), 2,7–2,95 (m, 6H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (m, 1H), 5,25–5,5 (m, 4H), 7,08–7,18 (m, 2H), 8,45–8,6 (m, 2H). 40
- ca) trans-N-Decanoyl-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Decansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,88 (t, 3H), 1,15–1,45 (m, 12H), 1,5–1,9 (m, 8H), 1,9–2,15 (m, 2H), 2,2–2,65 (m, 3H), 2,9 (2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 7,05–7,19 (m, 2H), 8,45–8,6 (m, 2H). 45
- cb) trans-N-Methyl-N-tetradecanoyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Tetradecansäurechlorid.
Farbloses Öl. 50
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,14–1,45 (m, 20H), 1,48–1,9 (m, 8H), 1,9–2,15 (m, 2H), 2,2–2,6 (m, 3H), 2,9 (2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 7,05–7,18 (m, 2H), 8,45–8,6 (m, 2H).
- cc) trans-N-Dodecanoyl-N-ethyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Dodecansäurechlorid. 55
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,14–1,45 (m, 16H), 1,48–1,9 (m, 8H), 1,9–2,15 (m, 2H), 2,2–2,6 (m, 3H), 2,9 (2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 7,05–7,2 (m, 2H), 8,45–8,6 (m, 2H).
- cd) trans-N-Methyl-N-(cis-9-octadecenoyl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und cis-9-Octadecensäurechlorid. 60
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,15–1,5 (m, 20H), 1,5–2,2 (m, 14H), 2,25–2,7 (m, 3H), 2,89 (2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,4–4,65 (2m, 1H), 5,25–5,48 (m, 2H), 7,15–7,28 (m, 2H), 8,35–8,5 (m, 2H). 65
- ce) trans-N-Methyl-N-(5-methyl-hexanoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 5-Methylhexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

- NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (d, 6H), 1,15—1,38 (m, 2H), 1,45—2,1 (m, 11H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,55 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,58—3,88 (m + s, 3,5H), 4,45—4,7 (m, 0,5H), 6,75 (d, 1H), 7,0 (m, 2H).
cf) trans-N-(4-Hexenoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 4-Hexensäurechlorid.
Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 82—83°C.
- cg) trans-N-Methyl-N-(4-pentenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 4-Pentensäurechlorid.
Farbloses Öl.
- ch) trans-N-(3-Hexenoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 3-Hexensäurechlorid.
Farbloses Öl.
- ci) trans-N-Methyl-N-(trans-9-octadecenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und trans-9-Octadecensäurechlorid.
Gelbliches Öl.
- cj) trans-N-Methyl-N-(cis-9-octadecenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und cis-9-Octadecensäurechlorid.
Gelbliches Öl.
- ck) trans-N-Methyl-N-(3-methyl-2-butenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 3-Methyl-2-butenensäurechlorid.
Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 75—76°C.
- cl) trans-N-Methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 4-Phenyl-3-butenensäurechlorid.
Gelbliche Kristalle.
Schmelzpunkt: 123—125°C.
- cm) trans-N-Cinnamoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Zimtsäurechlorid.
Gelbliche Kristalle.
Schmelzpunkt: 165—167°C.
- cn) trans-N-(3-Cyclohexylpropenoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 3-Cyclohexylpropensäurechlorid.
Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 97—99°C.
- co) trans-N-Methyl-N-(3-phenylpropionyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 3-Phenylpropionsäurechlorid.
Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 123—125°C.
- cp) trans-N-Methyl-N-(4-phenylbutyryl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 4-Phenylbuttersäurechlorid.
Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 77—79°C.
- cq) trans-N-Methyl-N-(4-phenylbenzoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 4-Phenylbenzoesäurechlorid.
Gelbliche Kristalle.
Schmelzpunkt: 177—179°C.
- cr) trans-N-(4-Fluorbenzoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 4-Fluorbenzoesäurechlorid.
Weiße Kristalle.
Schmelzpunkt: 128—130°C.
- cs) trans-N-Methyl-N-nicotinoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Nicotinsäurechlorid.
Weiße Kristalle.
Schmelzpunkt: 125—127°C.
- ct) trans-N-Methyl-N-(2-pyridincarbonyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 2-Pyridincarbonsäurechlorid.
Weiße Kristalle.

- Schmelzpunkt: 128—130°C.
cu) trans-N-(2-Furancarboxyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 2-Furancarbonsäurechlorid.
Weiße Kristalle.
Schmelzpunkt: 158—160°C. 5
- cv) trans-N-Isonicotinoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Isonicotinsäurechlorid.
Weiße Kristalle.
Schmelzpunkt: 129—131°C.
- cw) trans-N-(3-Chlorbenzoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin 10
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 3-Chlorbenzoesäurechlorid.
Weiße Kristalle.
Schmelzpunkt: 126—128°C.
- cx) trans-N-Methyl-N-(3-methylbenzoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 3-Methylbenzoesäurechlorid. 15
Weiße Kristalle.
Schmelzpunkt: 118—119°C.
- cy) trans-N-Methyl-N-(3-tolylacetyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 3-Tolyllessigsäurechlorid.
Farbloses Öl. 20
- NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,35—1,82 (m, 6H), 1,82—2,0 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,48 (m + s, 4H), 2,85 (s, 3H), 3,65—3,85 (m, d, s, 5,5H), 4,5—4,7 (m, 0,5H), 6,75 (d, 1H), 6,8—7,2 (m, 6H).
- cz) trans-N-Methyl-N-(2-methylbenzoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 2-Methylbenzoesäurechlorid. 25
Weiße Kristalle.
Schmelzpunkt: 125—127°C.
- da) trans-N-(4-Methoxyphenylacetyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 4-Methoxyphenyllessigsäurechlorid.
Weiße Kristalle. 30
Schmelzpunkt: 91—93°C.
- db) trans-N-(4-Methoxybenzoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 4-Methoxybenzoesäurechlorid.
Weiße Kristalle.
Schmelzpunkt: 142—143°C. 35
- dc) trans-N-(3,4-Dimethylbenzoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 3,4-Dimethylbenzoesäurechlorid.
Schmelzpunkt: 150—152°C.
- dd) trans-N-(4,4-Dimethoxybenzoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 4,4-Dimethoxybenzoesäurechlorid. 40
Weiße Kristalle.
Schmelzpunkt: 139—141°C.
- de) trans-N-Methyl-N-(5-methyl-2-thiophencarbonyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 5-Methyl-2-thiophencarbonsäurechlorid. 45
Weiße Kristalle.
Schmelzpunkt: 133—135°C.
- df) trans-N-(5-Chlor-2-fluorbenzoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und 5-Chlor-2-fluorbenzoylchlorid. 50
Weiße Kristalle.
Schmelzpunkt: 63—65°C.
- dg) trans-N-(Ethoxyacetyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Ethoxyessigsäurechlorid.
Gelbliches Öl. 55
- NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,35 (t, 3H), 1,4—1,88 (m, 6H), 1,88—2,1 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,3—2,5 (m, 1H), 2,9 (2s, 3H), 3,6 (q, 2H), 3,7—3,9 (m + s, 3,5H), 4,05—4,25 (m, 2H), 4,4—4,65 (m, 0,5H); 6,75 (d, 1H), 6,92—7,05 (m, 2H).
- dh) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(3-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(3-pyridyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid. 60
Farbloses Öl.
- NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,2—1,49 (m, 4H), 1,5—2,16 (m, 10H), 2,22—2,65 (m, 3H), 2,88 (2s, 3H), 3,6—3,8 und 4,5—4,7 (2m, 1H), 7,18—7,3 (m, 1H), 7,48—7,6 (m, 1H), 8,4—8,55 (m, 2H).
- di) trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(3-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-4-(3-pyridyl)-cyclohexylamin und Benzoylchlorid. 65
Farbloze Kristalle.
Schmelzpunkt 164—166°C (Petrolether).
- dj) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(5-pyrimidinyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-4-(5-pyrimidinyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,2–1,49 (m, 4H), 1,5–2,2 (m, 10H), 2,22–2,42 (m, 2H), 2,42–2,68 (m, 1H), 2,9 (2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 8,53–8,7 (m, 2H), 9,05–9,18 (m, 1H).

dk) trans-N-Methyl-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-4-(5-pyrimidinyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-4-(5-pyrimidinyl)-cyclohexylamin und 5-Methyl-4-hexensäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,5–1,95 (m, 12H), 1,95–2,18 (m, 2H), 2,25–2,42 (m, 4H), 2,42–2,69 (m, 1H), 2,9 (2s, 3H), 3,65–3,85 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 5,1–5,28 (m, 1H), 8,55–8,68 (m, 2H), 9,05–9,15 (m, 1H).

dl) trans-N-Methyl-N-phenylacetyl-4-(5-pyrimidinyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-4-(5-pyrimidinyl)-cyclohexylamin und Phenyllessigsäurechlorid.

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 71–72°C.

dm) trans-N-Methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-4-(5-pyrimidinyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-4-(5-pyrimidinyl)-cyclohexylamin und 4-Phenylbutensäurechlorid.

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt 122–123°C.

dn) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-[5-(2-methoxypyrimidinyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-4-[5-(2-methoxypyrimidinyl)]cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,25–1,48 (m, 4H), 1,5–1,9 (m, 8H), 1,92–2,15 (m, 2H), 2,25–2,6 (m, 3H), 2,88 (2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 4,0 (s, 3H), 8,3–8,42 (m, 2H).

do) trans-N-Hexanoyl-N-(3-methyl-1-butyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-(3-Methyl-1-butyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,8–1,1 (m, 9H), 1,2–2,1 (m, 17H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,55 (m, 3H), 3,14–3,34 (m, 2H), 3,6–3,88 (m + s, 3,5H), 4,25–4,5 (m, 0,5H), 6,78 (d, 1H), 6,92–7,08 (m, 2H).

dp) trans-N-(3,3-Dimethyl-1-butyl)-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-(3,3-Dimethyl-1-butyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,8–1,1 (m, 12H), 1,2–2,1 (m, 16H), 2,2 (s, 3H), 2,21–2,6 (m, 3H), 3,1–3,35 (m, 2H), 3,55–3,78 und 4,4–4,55 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,9–7,05 (m, 2H).

dq) trans-N-Hexanoyl-N-(2-propin-1-yl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-(2-Propin-1-yl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,2–1,46 (m, 4H), 1,5–2,15 (m, 10H), 2,15–2,3 (s + m, 4H), 2,3–2,6 (m, 3H), 3,6–3,88 (m + s, 3,5H), 4,05 (d, 2H), 4,42–4,68 (m, 0,5H), 6,78 (d, 1H), 6,9–7,05 (m, 2H).

Beispiel 2

N-Ethoxyacetyl-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

683 mg (2 mMol) Benzoesäure-Salz von 4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) werden mit 445 mg (4,4 mMol) Triäthylamin in 20 ml Ether gelöst. Zu der auf 0°C gekühlten Lösung werden 270 mg (2,2 mMol) Ethoxyacetylchlorid in 13 ml Ether in 5 Minuten zugetropft und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Ether verdünnt, mit Wasser, verdünnter Salzsäure, verdünnter Natronlauge und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 600 mg (98,2% der Theorie des N-Ethoxyacetyl-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamins (cis-trans-Gemisch) als gelbes Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,15–1,3 (t, 3H), 1,5–2,1 (m, 8H), 2,3–2,5 (m, 1H), 2,85 (d, 3H), 3,5–3,65 (q, 2H), 3,7–3,85 (s + m, 3,5H), 4,1–4,2 (d, 2H), 4,4–4,6 (m, 0,5H), 6,75–6,9 (d, 2H), 7,05–7,15 (d, 2H).

Beispiel 3

N-(5-Methyl-hex-4-enoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

1,3 g (0,01 Mol) 5-Methyl-hex-4-en-carbonsäure und 1,6 g (0,01 Mol) N,N'-Carbonyldiimidazol werden in 40 ml Xylol 10 Minuten bei Raumtemperatur und 20 Minuten bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von 2,3 g (0,01 Mol) 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt und anschließend über Nacht stehen gelassen. Vom Imidazol wird abdekantiert, das Xylol verdampft und der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen, mit 15 ml eiskalter 2N-Salzsäure, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kiesel-

gel, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 3, v.v) gereinigt. Man erhält 2,9 g (84,4% der Theorie) N-(5-Methylhex-4-enoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) als farbloses langsam kristallisierendes Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,4–2,1 (m, 14H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,5 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 3,7 (m, 0,5H), 3,8 (s, 3H), 4,6 (m, 0,5H), 5,15 (m, 1H), 6,7–7,0 (m, 3H).

Beispiel 4

N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

430 mg (1,3 mMol) N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und 280 mg (3,4 mMol) Natriumthioethanolat werden in 5 ml Dimethylformamid unter Stickstoff 2,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 50 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit 10 ml 1N-Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft, der Rückstand mit Petrolether kristallisiert und nochmals eingedampft. Man erhält 280 mg (67,9% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 116–120°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,2–1,4 (m, 4H), 1,45–2,05 (m, 10H), 2,2–2,4 (s + m, 6H), 2,85 (2s, 3H), 3,6–3,75 (m, 0,5H), 4,5–4,65 (m, 0,5H), 6,7–7,0 (m, 3H).

Auf dieselbe Weise wurde erhalten:

a) 4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(5-methylhex-4-enoyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) aus N-(5-Methylhex-4-enoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Natriumthioethanolat. Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 139–141°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,5–2,05 (m, 14H), 2,2–2,4 (m, 8H), 2,35 (2s, 3H), 3,6–3,75 + 4,5–4,65 (m, 1H), 5,1–5,2 (m, 1H), 6,7–7,0 (m, 3H).

b) trans-N-(4-Hexenoyl)-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin aus trans-N-(4-Hexenoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Natriumthioethanolat.

Schmelzpunkt: 155–157°C.

c) trans-N-Methyl-N-(trans-9-octadecenoyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin aus trans-N-Methyl-N-(trans-9-octadecenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Natriumthioethanolat.

Schmelzpunkt: 80–82°C.

d) trans-N-Methyl-N-(cis-9-octadecenoyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin aus trans-N-Methyl-N-(cis-9-octadecenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Natriumthioethanolat.

Schmelzpunkt: 52–54°C.

Beispiel 5

trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

2,34 g (9,35 mMol) Bortribromid werden unter Eiskühlung zu 1,24 g (3,74 mMol) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin in 25 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wird Eis und 6 ml Methanol zugegeben. Nach weiteren 15 Minuten Rühren wird vorsichtig Natriumbicarbonat zugegeben und nach 30 Minuten mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether bei tiefer Temperatur kristallisiert. Man erhält 0,84 g (70,7% der Theorie) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 126°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,25–2,05 (m, 14H), 2,2–2,4 (s + m, 6H), 2,85 (2s, 3H), 3,6–3,75 und 4,5–4,65 (2m, 1H), 5,3–5,75 (2s, 1H), 6,7–7,0 (m, 3H).

Auf dieselbe Weise wurden erhalten:

a) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid. Schmelzpunkt: 115–120°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–1,4 (m, 4H), 1,5–2,1 (m, 10H), 2,3–2,5 (m, 3H), 2,8–2,95 (d, 3H), 3,6–3,8 und 4,4–4,6 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,05 (m, 2H).

b) cis-N—n-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin aus cis-N—n-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin. Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–2,0 (m, 12H), 2,15–2,4 (s + m, 7H), 2,7 (s, 3H), 2,95 (s, 1H), 3,6–3,75 (m, 0,5H), 4,5–4,7 (m, 0,5H), 5,15–5,3 (2s, 1H), 6,7–7,1 (m, 3H).

c) trans-4-(3-Ethyl-4-hydroxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin aus trans-4-(3-Ethyl-4-methoxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin und Bortribromid. Rf-Wert: 0,62 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1, v.v).

d) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-cyclohexylamin aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-propylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid. Rf-Wert: 0,4 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1, v.v).

- e) trans-4-(3-tert.-Butyl-4-hydroxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(3-tert.-Butyl-4-methoxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin und Bortribromid.
Rf-Wert: 0,31 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1, v/v).
- 5 f) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–2,0 (m, 15H), 2,3 (s, 3H), 2,4–2,75 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,6–3,75 und 4,4–4,7 (2m, 1H), 6,65–6,8 (m, 2H), 7,05 (d, 1H).
- g) trans-N-Ethyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Ethyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
10 Schmelzpunkt: 137–139°C.
- h) trans-N-Hexanoyl-N-(n-propyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Hexanoyl-N-(n-propyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
Schmelzpunkt: 113–115°C.
- 15 i) trans-N-(n-Butyl)-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-(n-Butyl)-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
Schmelzpunkt: 99–101°C.
- j) trans-N-Hexanoyl-N-(n-pentyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Hexanoyl-N-(n-pentyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
Schmelzpunkt: 122–124°C.
- 20 k) trans-N-Hexanoyl-N-isopropyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Hexanoyl-N-isopropyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
Schmelzpunkt: 82–84°C.
- l) trans-N-Hexanoyl-N-isobutyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Hexanoyl-N-isobutyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
25 Schmelzpunkt: 105–107°C.
- m) trans-N-(2,2-Dimethyl-1-propyl)-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-(2,2-Dimethyl-1-propyl)-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
Schmelzpunkt: 121–123°C.
- 30 n) trans-N-Allyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Allyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
Schmelzpunkt: 99–101°C.
- o) trans-N-Hexanoyl-N-phenyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Hexanoyl-N-phenyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
35 Schmelzpunkt: 170–172°C.
- p) trans-N-Cyclohexyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Cyclohexyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
Schmelzpunkt: 168–170°C.
- q) trans-N-Butyryl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Butyryl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
40 Schmelzpunkt: 159–162°C.
- r) trans-N-Methyl-N-octanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-N-octanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
Schmelzpunkt: 72–75°C.
- 45 s) trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-nonanoyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-nonanoyl-cyclohexylamin und Bortribromid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,15–1,5 (m, 10H), 1,5–2,1 (m, 10H), 2,23 (2s, 3H), 2,3–2,5 (m, 3H), 2,9 (2s, 3H), 3,6–3,8 und 4,4–4,6 (2m, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,8–7,0 (m, 2H).
- 50 t) trans-N-(3,3-Dimethyl-butyryl)-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-(3,3-Dimethyl-butyryl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
Schmelzpunkt 170–173°C.
- u) trans-N-Methyl-N-pivaloyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Methyl-N-pivaloyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
55 Schmelzpunkt: 222–225°C.
- v) trans-N-Cyclohexancarbonyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Cyclohexancarbonyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
60 Schmelzpunkt: 209–212°C.
- w) trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
Schmelzpunkt: 205–208°C.
- 65 x) trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(phenylacetyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(phenylacetyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
Schmelzpunkt: 65–70°C (unscharf).
- y) trans-4-(4-Hydroxyphenyl)-N-methyl-N-propionyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-N-propionyl-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 196—200°C.

z) trans-N-Butyryl-N-methyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Butyryl-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 125—128°C.

aa) trans-4-(4-Hydroxyphenyl)-N-methyl-N-nonanoyl-cyclohexylamin.

5

aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-N-nonanoyl-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 74—77°C.

ab) trans-N-(3,3-Dimethyl-butyryl)-N-methyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-(3,3-Dimethyl-butyryl)-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 205—208°C.

10

ac) trans-N-Cyclohexancarbonyl-N-methyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Cyclohexancarbonyl-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 242—245°C.

ad) trans-4-(4-Hydroxyphenyl)-N-methyl-N-octanoyl-cyclohexylamin

aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-N-octanoyl-cyclohexylamin und Bortribromid.

15

Schmelzpunkt: 120—125°C.

ae) trans-4-(4-Hydroxyphenyl)-N-methyl-N-pivaloyl-cyclohexylamin

aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-N-pivaloyl-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 205—208°C.

af) trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin

20

aus trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 253—255°C.

ag) trans-4-(4-Hydroxyphenyl)-N-methyl-N-phenylacetyl-cyclohexylamin

aus trans-4-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-N-phenylacetyl-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 218—222°C.

25

ah) trans-N-Methyl-N-(5-methyl-hexanoyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-N-(5-methyl-hexanoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 138—140°C.

ai) trans-N-Methyl-N-(4-pentenoyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

30

aus trans-N-Methyl-N-(4-pentenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 124—126°C.

aj) trans-N-(3-Hexenoyl)-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-(3-Hexenoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 103—105°C.

35

ak) trans-N-Methyl-N-(3-methyl-2-butenoyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-N-(3-methyl-2-butenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 146—148°C.

al) trans-N-Methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

40

aus trans-N-Methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,4—2,1 (m, 9H), 2,25 (s, 3H), 2,29—2,5 (m, 1H), 2,9 (2s, 3H), 3,25—3,42 (m, 2H), 3,6—3,85 und 4,45—4,7 (2m, 1H), 6,28—6,6 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,35—7,0 (m, 2H), 7,15—7,42 (m, 5H).

45

am) trans-N-Cinnamoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Cinnamoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 220—222°C.

an) trans-N-(3-Cyclohexylpropenoyl)-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-(3-Cyclohexylpropenoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

50

Schmelzpunkt: 180—182°C.

ao) trans-N-Methyl-N-(3-phenylpropionyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-N-(3-phenylpropionyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

55

NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO); Signale bei ppm: 1,35—1,9 (m, 8H), 2,1 (s, 3H), 2,2—2,45 (m, 1H), 2,45—2,9 (m, 7H), 3,6—3,8 und 4,22—4,5 (2m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,75—6,95 (m, 2H), 7,05—7,4 (m, 5H).

ap) trans-N-Methyl-N-(4-phenylbutyryl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-N-(4-phenylbutyryl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,3—2,15 (m, 10H), 2,25 (s, 3H), 2,3—2,85 (m, 5H), 2,9 (s, 3H), 3,6—3,85 und 4,45—4,7 (2m, 1H), 6,7—6,98 (m, 3H), 7,05—7,5 (m, 5H).

60

aq) trans-N-Methyl-N-(4-phenylbenzoyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-N-(4-phenylbenzoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO); Signale bei ppm: 1,35—1,95 (m, 8H), 2,08 (s, 3H), 2,2—2,45 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,6—3,85 und 4,25—4,6 (2m, 1H), 6,55—6,95 (m, 3H), 7,35—7,85 (m, 9H).

65

ar) trans-N-(4-Fluorbenzoyl)-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-(4-Fluorbenzoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 231 – 233° C.

as) trans-N-Methyl-N-nicotinoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-N-nicotinoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: ab 210° C Zersetzung.

5 at) trans-N-Methyl-N-(2-pyridincarbonyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-N-(2-pyridincarbonyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt 176 – 178° C.

10 au) trans-N-(2-Furancarbonyl)-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-(2-Furancarbonyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 226 – 228° C.

av) trans-N-Isonicotinoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Isonicotinoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: ab 200° C Zersetzung.

15 aw) trans-N-(3-Chlorbenzoyl)-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-(3-Chlorbenzoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 176 – 178° C.

ax) trans-N-Methyl-N-(3-methylbenzoyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

20 aus trans-N-Methyl-N-(3-methylbenzoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 181 – 183° C.

ay) trans-N-Methyl-N-(3-tolylacetyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-N-(3-tolylacetyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

25 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,1–2,0 (m, 8H), 2,25 (s, 3H), 2,28–3,45 (s + m, 4H), 2,85 (2s, 3H), 3,6–3,8 (d + m, 2,5H), 4,5–4,7 (m, 0,5H), 6,65–6,8 (m, 1H), 7,0–7,3 (m, 6H).

az) trans-N-Methyl-N-(2-methylbenzoyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-N-(2-methylbenzoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 221 – 223° C.

30 ba) trans-N-Methyl-N-(5-methyl-2-thiophencarbonyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Methyl-N-(5-methyl-2-thiophencarbonyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 224 – 226° C.

35 bb) trans-N-(5-Chlor-2-fluorbenzoyl)-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-(5-Chlor-2-fluorbenzoyl)-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 212 – 214° C.

bc) trans-N-Hexanoyl-N-(3-methyl-1-butyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

40 aus trans-N-Hexanoyl-N-(3-methyl-1-butyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Schmelzpunkt: 107 – 110° C.

bd) trans-N-(3,3-Dimethyl-1-butyl)-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-(3,3-Dimethyl-1-butyl)-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

45 Schmelzpunkt: 56 – 58° C.

Beispiel 6

trans-4-[4-(4-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin

50 1,5 g (4,7 mMol) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2,6 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden in 40 ml Dimethylformamid 30 Minuten gerührt, 1,6 g Diethylamino-ethylchlorid-Hydrochlorid zugegeben, und über Nacht gerührt, in Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird
55 durch Chromatographie (Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 2, v:v) gereinigt. Man erhält 1,66 g (85% der Theorie) trans-4-[4-(2-Diethylaminoethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin als wachsartige Kristalle vom Schmelzpunkt 48 – 50° C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,05 (t, 6H), 1,2–1,4 (m, 4H), 1,5–2,0 (m, 10H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,4 (m, 3H), 2,6–2,7 (q, 4H), 2,8–2,9 (m, 5H), 3,6–4,6 (t + m, 3H), 6,7–7,0 (m, 3H).

60 Die Verbindung wurde mit etherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt, das nach Umfällen aus Aceton/Ether als klebriges, hygroskopisches Pulver erhalten wurde.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,3–2,05 (m, 20H), 2,2 (s, 3H), 2,3–2,6 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,2–3,4 (m, 4H), 3,4–3,6 (m, 2,5H), 4,3–4,6 (m, 2,5H), 6,7–7,05 (m, 3H).

65 Das IR-Spektrum in Methylenchlorid zeigt eine ausgeprägte breite Salzbande bei 2300 cm⁻¹, die im IR-Spektrum der freien Base fehlt.

Auf dieselbe Weise wurden erhalten:

a) 4-(4-Benzoyloxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(5-methylhex-4-enoyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus 4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(5-methylhex-4-enoyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Benzylbromid.

Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 64–66°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,4–2,1 (m, 14H), 2,2–2,45 (m, 8H), 3,6–3,8 und 4,5–4,65 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,7–7,0 (m, 3H), 7,2–7,5 (m, 5H).

b) 4-(4-Isopropoxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(5-methylhex-4-enoyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus 4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(5-methylhex-4-enoyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Isopropylbromid. Allmählich erstarrendes, farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,3 (d, 6H), 1,5–2,0 (m, 14H), 2,2 (s, 3H), 2,3–2,45 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 3,6–3,7 und 4,35–4,65 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 6,7–7,0 (m, 3H).

c) trans-4-[4-(3-Diethylamino-propoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 3-Diethylamino-propylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,05 (t, 6H), 1,2–2,0 (m, 16H), 2,2 (s, 3H), 2,3–2,45 (m, 3H), 2,5–2,7 (m, 6H), 2,7–2,8 (2s, 3H), 3,6–3,75 und 4,4–4,6 (m, 1H), 4,0 (t, 2H), 6,7–7,0 (m, 3H).

d) trans-N-n-hexanoyl-N-methyl-4-[4-(2-morpholino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin

aus trans-N-n-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Morpholino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–1,4 (m, 4H), 1,5–2,05 (m, 10H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,4 (m, 3H), 2,6 (t, 3H), 2,7–2,9 (m, 5H), 3,55–3,65 und 4,45–4,6 (2m, 1H), 3,7 (t, 4H), 4,1 (t, 2H), 6,7–7,0 (m, 3H).

e) trans-4-(4-Allyloxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin

aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Allylbromid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–2,1 (m, 14H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,4 (m, 3H), 2,8–2,9 (2s, 3H), 3,6–3,7 (m, 0,5H), 4,4–4,6 (m, 2,5H), 5,2–5,4 (m, 2H), 5,95–6,2 (m, 1H), 6,7–7,0 (m, 3H).

f) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-[3-methyl-4-(2-piperidino-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin

aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Piperidino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–2,1 (m, 20H), 2,2 (s, 3H), 2,3–2,6 (m, 7H), 2,75–2,9 (m, 5H), 3,6–3,75 (m, 0,5H), 4,1 (t, 2H), 4,4–4,6 (m, 0,5H), 6,7–7,0 (m, 3H).

g) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(3-methyl-4-propargyloxyphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Propargylbromid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–2,1 (m, 14H), 2,2 (s, 3H), 2,3–2,6 (m, 4H), 2,8–2,9 (2s, 3H), 3,6–3,8 (m, 0,5H), 4,4–4,6 (m, 0,5H), 4,7 (t, 2H), 6,8–7,05 (m, 3H).

h) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-[3-methyl-4-(2-pyrrolidino-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin

aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Pyrrolidino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–2,1 (m, 18H), 2,2 (s, 3H), 2,3–2,45 (m, 4H), 2,6–2,75 (m, 4H), 2,85–3,0 (m, 4H), 3,6–3,8 (m, 0,5H), 4,0–4,15 (t, 2H), 4,4–4,6 (m, 0,5H), 6,7–7,0 (m, 3H).

i) trans-4-[4-(2,2-Dimethoxy-ethoxy)-phenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin

aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin und Bromacetaldehyd-dimethylacetal.

Gelbliches Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,2–2,5 (m, 17H), 2,8–2,9 (2s, 3H), 3,45 (s, 6H), 4,0 (d, 2H), 3,6–3,7 + 4,5–4,65 (2m, 1H), 4,7 (t, 1H), 6,8–7,2 (m, 4H).

Massenspektrum: M⁺ 391.

j) trans-4-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin

aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Dimethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,25–2,05 (m, 14H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,4 (s + m, 9H), 2,7–2,8 (t, 2H), 2,8–2,9 (2s, 3H), 3,6–3,75 (m, 0,5H), 4,05 (t, 2H), 4,5–4,65 (m, 0,5H), 6,7–7,0 (m, 3H).

k) trans-4-(4-n-Butoxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin

aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und n-Butylbromid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD); Signale bei ppm: 0,8–2,1 (m, 24H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,5 (m, 3H), 2,8–2,9 (d, 3H), 3,6–3,75 (m, 0,5H), 3,9–4,0 (2s, 2H), 4,4–4,6 (m, 0,5H), 6,7–7,0 (m, 3H).

- l) cis-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
aus cis-N-n-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethyl-
chlorid.
Farbloses Öl.
5 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,05 (t, 6H), 1,2–2,0 (m, 12H), 2,2–2,4 (s + m, 7H), 2,6–2,75 (m, 7H), 2,85–3,05 (t + m, 3H), 3,6–3,8 (m, 0,5H), 4,05 (t, 2H), 4,5–4,7 (m, 0,5H), 6,7–7,2 (m, 3H).
- m) 4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(5-methyl-hex-4-enoyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
10 aus 4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(5-methyl-hex-4-enoyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,1 (t, 6H), 1,5–2,05 (m, 14H), 2,2 s, 3H), 2,25–2,45 (m, 5H), 2,65–2,9 (m, 7H), 3,0 (t, 2H), 3,6–3,75 und 4,5–4,65 (2m, 1H), 4,1 (t, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,7–7,0 (m, 3H).
- o) trans-4-[3-Ethyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
15 aus trans-4-(3-Ethyl-4-hydroxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,0–1,45 (m, 11H), 1,5–1,9 (m, 10H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,25–2,5 (m, 3H), 2,55–2,75 (m, 6H), 2,8–2,95 (m, 5H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 4,05 (t, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,0 (m, 2H).
- p) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-propylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin,
aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
20 Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,95 (m, 6H), 1,1 (t, 6H), 1,2–1,45 (m, 4H), 1,5–1,87 (m, 10H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,2–2,45 (m, 3H), 2,5–2,75 (m, 6H), 2,8–2,95 (m, 5H), 3,55–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 4,05 (t, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,95 (m, 2H).
- r) trans-4-[3-tert.-Butyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
30 aus trans-4-(3-tert.-Butyl-4-hydroxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,1 (t, 6H), 1,2–1,5 (m, 11H), 1,5–1,87 (m, 10H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,25–2,5 (m, 3H), 2,55–2,7 (q, 4H), 2,8–2,98 (m, 5H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 4,05 (t, 2H), 6,8 (dd, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,1 (ds, 1H).
- s) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
40 Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,1 (t, 6H), 1,2–1,45 (m, 4H), 1,5–2,0 (m, 10H), 2,2–2,45 (m, 5H), 2,5–2,7 (m, 5H), 2,75–2,95 (m, 5H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (m, 5H), 2,75–2,95 (m, 5H), 3,6–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 4,0 (t, 2H), 6,7 (m, 2H), 7,1 (m, 1H).
- t) trans-N-Ethyl-N-hexanoyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Ethyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
45 Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85–1,0 (m, 3H), 1,05–2,1 (m, 23H), 2,2 (s, 3H), 2,3–2,5 (m, 3H), 2,6–2,75 (q, 4H), 2,9–3,0 (t, 2H), 3,2–3,4 (m, 2H), 3,6–3,75 (m, 0,5H), 4,0–4,1 (t, 2H), 4,3–4,5 (m, 0,5H), 6,7–7,0 (m, 3H).
- u) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-n-propyl-cyclohexylamin
aus trans-N-Hexanoyl-N-(n-propyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
50 Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85–0,95 (m, 3H), 1,0–1,1 (t, 6H), 1,2–2,1 (m, 17H), 2,2–2,5 (s + m, 6H), 2,6–2,65 (q, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,05–3,35 (m, 2H), 3,55–3,7 und 4,3–4,5 (2m, 1H), 4,0 (t, 2H), 6,7–7,0 (m, 3H).
- v) trans-N-(n-Butyl)-N-hexanoyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-(n-Butyl)-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
60 Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85–1,0 (m, 3H), 1,1 (t, 6H), 1,2–2,1 (m, 21H), 2,2 (s, 3H), 2,3–2,5 (m, 3H), 2,6–2,75 (q, 4H), 2,9–3,0 (t, 2H), 3,1–3,3 (m, 2H), 3,6–3,8 (m, 0,5H), 4,0–4,1 (t, 2H), 4,25–4,4 (m, 0,5H), 6,7–7,0 (m, 3H).
- w) trans-4-[4-(4-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-(n-pentyl)-cyclohexylamin
65 aus trans-N-Hexanoyl-N-(n-pentyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85–0,95 (m, 5H), 1,0–1,15 (t, 6H), 1,2–2,1 (m, 21H),

2,2—2,5 (s + m, 6H), 2,55—2,7 (q, 4H), 2,85—2,95 (t, 2H), 3,05—3,3 (m, 2H), 3,6—3,65 und 4,3—4,5 (2m, 1H), 4,0 (t, 2H), 6,7—7,0 (m, 3H).

x) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-isopropyl-cyclohexylamin
aus trans-N-Hexanoyl-N-isopropyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,1 (t, 6H), 1,15—2,1 (m, 21H), 2,2 (s, 3H), 2,3 (t, 2H), 2,4—2,75 (m, 5H), 2,9 (t, 2H), 3,0—3,3 und 3,35—3,7 (2m, 1H), 4,0 (t, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (m, 2H).

y) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-isobutyl-cyclohexylamin
aus trans-N-Hexanoyl-N-isobutyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

Rf-Wert 0,5 (Aluminiumoxyd, Petrolether, Essigsäureethylester = 4 : 1, v:v).

z) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-(2,2-dimethyl-propyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-(2,2-Dimethyl-propyl)-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85—1,1 (m, 18H), 1,2—2,1 (m, 14H), 2,2—2,5 (s + m, 6H), 2,55—2,7 (q, 4H), 2,8—2,95 (t, 2H), 3,05—3,2 (m, 2,5H), 3,5—3,65 (m, 0,5H), 3,95—4,05 (t, 2H), 6,7—7,0 (m, 3H).

aa) trans-N-Allyl-N-hexanoyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Allyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,1 (t, 6H), 1,2—1,45 (m, 4H), 1,48—2,1 (m, 10H), 2,15—2,5 (s + m, 6H), 2,65 (q, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,65—3,8 und 4,45—4,65 (2m, 1H), 3,85—4,1 (t + m, 4H), 5,05—5,3 (m, 2H), 5,7—5,95 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,95 (m, 2H).

ab) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-phenyl-cyclohexylamin
aus trans-N-Hexanoyl-N-phenyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85 (t, 3H), 1,1 (t, 6H), 1,12—1,4 (m, 6H), 1,42—1,8 (m, 4H), 1,8—2,0 (m, 6H), 2,1—2,3 (s + m, 4H), 2,65 (q, 4H), 2,9 (t, 2H), 4,0 (t, 2H), 4,6—4,85 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,4 (m, 3H).

ac) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-cyclohexyl-N-hexanoyl-cyclohexylamin
aus trans-N-Cyclohexyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,1 (t, 6H), 1,2—2,0 (m, 25H), 2,05 und 2,2 (ds, 3H), 2,25—2,4 (m, 2H), 2,4—2,8 (m, 5H), 2,95 (t, 2H), 3,0—3,25 und 3,4—3,75 (2m, 1H), 4,05 (t, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,0 (m, 2H).

ad) trans-N-Butyryl-N-methyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Butyryl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9—1,15 (t + m, 9H), 1,45—2,1 (m, 10H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,5 (m, 3H), 2,65 (q, 4H), 2,8—3,0 (m, 5H), 3,6—3,8 und 4,5—4,7 (2m, 1H), 4,0 (t, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (m, 2H).

ae) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-octanoyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-octanoyl-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,8—0,9 (m, 3H), 1,05 (t, 6H), 1,2—2,1 (m, 18H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,4 (m, 3H), 2,55—2,7 (q, 4H), 2,8—2,95 (m, 5H), 3,6—3,75 und 4,5—4,65 (2m, 1H), 4,0 (t, 2H), 6,7—7,0 (m, 3H).

af) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-nonanoyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-nonanoyl-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,1 (t, 6H), 1,15—1,5 (m, 10H), 1,5—1,88 (m, 8H), 1,88—2,05 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,5 (m, 3H), 2,65 (q, 4H), 2,8—3,0 (m, 5H), 3,55—3,8 und 4,5—4,65 (2m, 1H), 4,02 (t, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (m, 2H).

ag) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-(3,3-dimethyl-butyryl)-N-methyl-cyclohexylamin
aus trans-N-(3,3-Dimethyl-butyryl)-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,0–1,15 (m, 15H), 1,45–2,05 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,5 (m, 3H), 2,7 (q, 4H), 2,8–3,0 (m, 5H), 3,7–3,85 und 4,45–4,65 (2m, 1H), 4,05 (t, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,0 (m, 2H).

ah) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-pivaloyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-pivaloyl-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,05 (t, 6H), 1,3 (s, 9H), 1,4–1,85 (m, 6H), 1,9–2,05 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,3–2,5 (m, 1H), 2,65 (q, 4H), 2,8–2,95 (m, 5H), 3,95–4,3 (t + m, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,9–7,0 (m, 2H).

ai) trans-N-Cyclohexancarbonyl-N-methyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Cyclohexancarbonyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,0 (t, 6H), 1,15–1,4 (m, 3H), 1,4–2,05 (m, 15H), 2,2 (s, 3H), 2,28–2,6 (m, 2H), 2,65 (q, 4H), 2,78–3,0 (m, 5H), 3,6–3,8 und 4,45–4,65 (2m, 1H), 4,0 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 7,0 (m, 2H).

aj) trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,1 (t, 6H), 1,15–1,45 (m, 1H), 1,5–2,1 (m, 7H), 2–2 (ds, 3H), 2,25–2,75 (m, 1H), 2,7 (q, 4H), 2,8–3,1 (m, 5H), 3,5–3,75 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 4,0 (m, 2H), 6,6–7,1 (m, 3H), 7,3–7,55 (m, 5H).

ak) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-phenylacetyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(phenylacetyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,1 (t, 6H), 1,3–2,02 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,5 (s, 1H), 2,7 (q, 4H), 2,8–3,0 (m, 5H), 3,6–3,85 (d + m, 2,5H), 4,05 (t, 2H), 4,4–4,65 (m, 0,5H), 6,75 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,2–7,4 (m, 5H).

al) trans-N-Butyryl-N-methyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Butyryl-N-methyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin und 4-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD); Signale bei ppm: 1,05–1,4 (t + m, 9H), 1,5–2,1 (m, 10H), 2,25–2,55 (m, 3H), 2,65 (q, 4H), 2,8–3,0 (m, 5H), 3,6–3,8 und 4,4–4,6 (2m, 1H), 4,05 (t, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,1 (d, 2H).

am) trans-4-(4-(4-Diethylamino-ethoxy)-phenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,05 (t, 6H), 1,15–1,45 (m, 4H), 1,5–1,9 (m, 8H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,25–2,5 (m, 3H), 2,65 (q, 4H), 2,8–2,95 (m, 5H), 3,55–3,7 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 4,0 (t, 2H), 6,85 (dd, 2H), 7,1 (dd, 2H).

an) trans-4-[4-(4-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-methyl-N-nonanoyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Hydroxyphenyl)-N-methyl-N-nonanoyl-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,05 (t, 6H), 1,15–1,45 (m, 10H), 1,5–2,1 (m, 10H), 2,2–2,55 (m, 3H), 2,6 (q, 4H), 2,8–2,95 (m, 5H), 3,55–3,8 und 4,45–4,7 (2m, 1H), 4,0 (t, 2H), 6,82 (dd, 2H), 7,1 (dd, 2H).

ao) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-(3,3-dimethyl-butyryl)-N-methyl-cyclohexylamin
aus trans-N-(3,3-Dimethyl-butyryl)-N-methyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,0–1,1 (m, 15H), 1,45–1,85 (m, 6H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,3–2,5 (m, 3H), 2,65 (q, 4H), 2,8–2,93 (m, 5H), 3,65–3,85 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 4,0 (t, 2H), 6,85 (dd, 2H), 7,05–7,15 (m, 2H).

ap) trans-N-Cyclohexancarbonyl-N-methyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Cyclohexancarbonyl-N-methyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,05 (t, 6H), 1,15–1,4 (m, 4H), 1,4–2,1 (m, 14H), 2,3–2,55 (m, 2H), 2,65 (q, 4H), 2,8–2,95 (m, 5H), 3,6–3,8 und 4,45–4,65 (2m, 1H), 4,0 (t, 2H), 6,8–6,9 (m, 2H), 7,05–7,2 (m, 2H).

aq) trans-4-[4-(4-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-methyl-N-pivaloyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Hydroxyphenyl)-N-methyl-N-pivaloyl-cyclohexylamin und 4-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,05 (t, 6H), 1,3 (s, 9H), 1,45–1,85 (m, 6H), 1,9–2,05 (m, 2H), 2,35–2,55 (m, 1H), 2,65 (q, 4H), 2,8–2,95 (m, 5H), 4,05 (t, 2H), 4,1–4,35 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,12 (d, 2H).

- ar) trans-4-[4-(2,2-Dimethoxy-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
aus trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)cyclohexylamin und Bromacetaldehyd-dimethylacetal.
Gelbliches Öl vom Rf-Wert 0,4 (Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether = 2 : 5, v/v).
- as) trans-4-[4-(4-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-ethyl-N-octanoyl-cyclohexylamin 5
aus trans-4-(4-Hydroxyphenyl)-N-methyl-N-octanoyl-cyclohexylamin und 4-Diethylamino-ethylchlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,8–0,95 (m, 3H), 0,98–1,15 (t, 6H), 1,15–1,45 (m, 8H), 1,45–1,9 (m, 8H), 1,9–2,05 (m, 2H), 2,23–2,5 (m, 3H), 2,55–2,7 (q, 4H), 2,8–2,92 (m, 5H), 3,55–3,78 und 4,5–4,68 (2m, 1H), 4,02 (t, 2H), 6,85 (dd, 2H), 7,1 (dd, 2H). 10
- at) trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzoyl-N-methyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin und 4-Diethylamino-ethylchlorid.
Schmelzpunkt 79–82° C.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,05 (t, 6H), 1,15–1,45 (m, 1H), 1,5–2,15 (m, 7H), 2,25–2,55 (m, 1H), 2,63 (q, 4H), 2,75–3,15 (m, 5H), 3,45–3,8 und 4,45–4,8 (2m, 1H), 4,0 (m, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,9–7,2 (m, 2H), 7,3–7,5 (m, 5H). 15
- au) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-methyl-N-phenylacetyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Hydroxyphenyl)-N-methyl-N-phenylacetyl-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,05 (t, 6H), 1,3–1,8 (m, 6H), 1,8–2,0 (m, 2H), 2,25–2,5 (m, 1H), 2,65 (q, 4H), 2,75–2,95 (m, 5H), 3,6–3,85 (d + m, 2,5H), 4,05 (t, 2H), 4,5–4,7 (m, 0,5H), 6,82 (d, 2H), 7,0–7,15 (m, 2H), 7,15–7,4 (m, 5H). 20
- av) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(5-methyl-hexanoyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(5-methylhexanoyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid. 25
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (d, 6H), 1,1 (t, 6H), 1,15–1,35 (m, 2H), 1,45–1,9 (m, 9H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,5 (m, 3H), 2,65 (q, 4H), 2,8–2,98 (m, 5H), 3,55–3,78 und 4,45–4,7 (2m, 1H), 4,05 (t, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,9–7,0 (m, 2H).
- aw) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-(4-hexenoyl)-N-methyl-cyclohexylamin 30
aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-(4-hexenoyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,1 (t, 6H), 1,45–1,88 (m, 9H), 1,9–2,1 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,55 (m, 5H), 2,65 (q, 4H), 2,8–2,98 (m, 5H), 3,58–3,78 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 4,03 (t, 2H), 5,42–5,58 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,9–7,02 (m, 2H). 35
- ax) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(4-pentenoyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(4-pentenoyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.
Farbloses Öl. 40
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,1 (t, 6H), 1,45–1,88 (m, 6H), 1,89–2,08 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,3–2,5 (m, 5H), 2,65 (q, 4H), 2,82–2,98 (m, 5H), 3,55–3,8 und 4,46–4,7 (2m, 1H), 4,03 (t, 2H), 4,95–5,18 (m, 2H), 5,75–6,02 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,9–7,02 (m, 2H).
- ay) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-(3-hexenoyl)-N-methyl-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-(3-hexenoyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid. 45
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,95–1,2 (2t, 9H), 1,45–1,88 (m, 6H), 1,9–2,18 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,5 (m, 1H), 2,65 (q, 4H), 2,8–2,98 (m, 5H), 3,05–3,2 (m, 2H), 3,6–3,8 und 4,45–4,7 (2m, 1H), 4,02 (t, 2H), 5,5–5,65 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,9–7,0 (m, 2H). 50
- az) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(octadecanoyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(octadecanoyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.
Farblose Kristalle. 55
Schmelzpunkt: 45–47° C.
- ba) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(trans-9-octadecenoyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(trans-9-octadecenoyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.
Farbloses Öl. 60
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,88 (t, 3H), 1,08 (t, 6H), 1,15–1,45 (m, 20H), 1,48–1,88 (m, 8H), 1,9–2,1 (m, 6H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,5 (m, 3H), 2,65 (q, 4H), 2,8–3,0 (m, 5H), 3,58–3,75 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 4,02 (t, 2H), 5,35–5,45 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,9–7,05 (m, 2H).
- bb) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(cis-9-octadecenoyl)-cyclohexylamin
aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(cis-9-octadecenoyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid. 65
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,1 (t, 6H), 1,18–1,5 (m, 20H), 1,5–1,9 (m,

8H), 1,9—2,15 (m, 6H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,5 (m, 3H), 2,65 (q, 4H), 2,82—3,0 (m, 5H), 3,55—3,8 und 4,45—4,7 (2m, 1H), 4,02 (t, 2H), 5,25—5,48 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,9—7,04 (m, 2H).

bc) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(3-methyl-2-butenoyl)-cyclohexylamin

5 aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(3-methyl-2-butenoyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

10 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,08 (t, 6H), 1,45—2,1 (m, 14H), 2,21 (s, 3H), 2,25—2,5 (m, 1H), 2,65 (q, 4H), 2,85—2,98 (m, 5H), 3,65—3,9 und 4,5—4,7 (2m, 1H), 4,05 (t, 2H), 5,8 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,92—7,03 (m, 2H).

bd) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-cyclohexylamin

15 aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,1 (t, 6H), 1,45—2,1 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,5 (m, 1H), 2,65 (q, 4H), 2,85—3,0 (m, 5H), 3,25—3,45 (m, 2H), 3,62—3,85 und 4,5—4,7 (2m, 1H), 4,04 (t, 2H), 6,25—6,6 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,9—7,0 (m, 2H), 7,15—7,45 (m, 5H).

be) trans-N-Cinnamoyl-N-methyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin

20 aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-cinnamoyl-N-methyl-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 128—130°C.

25 bf) trans-N-Cinnamoyl-N-methyl-4-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin

aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-cinnamoyl-N-methyl-cyclohexylamin und Dimethylamino-ethylchlorid.

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 138—140°C.

30 bg) trans-N-(3-Cyclohexylpropenoyl)-N-methyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin

aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-(3-cyclohexylpropenoyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 58—60°C.

35 bh) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(3-phenylpropionyl)-cyclohexylamin

aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-(3-phenylpropionyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 96—98°C.

40 bi) trans-4-[4-(4-Dimethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(3-phenylpropionyl)-cyclohexylamin

aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(3-phenylpropionyl)-cyclohexylamin und Dimethylamino-ethylchlorid.

Farblose Kristalle.

45 Schmelzpunkt: 79—81°C.

bk) trans-4-[4-(4-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(4-phenylbutyryl)-cyclohexylamin

aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenylbutyryl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

50 NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,1 (t, 6H), 1,25—1,82 (m, 6H), 1,82—2,1 (m, 4H), 2,25 (ds, 3H), 2,3—2,5 (m, 3H), 2,5—2,8 (m, 6H), 2,8—3,0 (m, 5H), 3,4—3,6 und 4,45—4,65 (2m, 1H), 3,95—4,1 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,9—7,0 (m, 2H), 7,05—7,4 (m, 5H).

bl) trans-4-[4-(4-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(4-phenylbenzoyl)-cyclohexylamin

55 aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(4-phenylbenzoyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Weißer Kristalle.

Schmelzpunkt: 176—178°C.

bm) trans-4-[4-(4-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(4-fluorbenzoyl)-cyclohexylamin

60 aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(4-fluorbenzoyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Weißer Kristalle.

Schmelzpunkt: 103—105°C.

bn) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-nicotinoyl-cyclohexylamin

65 aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-nicotinoyl-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Weißer Kristalle.

Schmelzpunkt: 58—60°C.

bp) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(2-pyridincarbonyl)-cyclohexylamin

aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(2-pyridincarbonyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,08 (dt, 6H), 1,15–1,5 (m, 1H), 1,6–1,8 (m, 3H), 1,8–2,1 (m, 4H), 2,2 (ds, 3H), 2,25–2,5 (m, 1H), 2,65 (dq, 4H), 2,8–3,1 (m, 5H), 3,6–3,8 und 4,55–4,75 (2m, 1H), 4,0 (t, 2H), 6,6–6,8 (m, 1H), 6,85–6,95 (m, 1H), 6,95–7,05 (m, 1H), 7,25–7,4 (m, 1H), 7,5–7,65 (m, 1H), 7,8 (t, 1H), 8,6 (d, 1H).

bq) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-(2-furancarbonyl)-N-methyl-cyclohexylamin aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-(2-furancarbonyl)-N-methyl-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,08 (t, 6H), 1,4–2,1 (m, 9H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,55 (m, 1H), 2,62 (q, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,08 (s, 3H), 4,02 (t, 2H), 4,15–4,7 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,9–7,05 (m, 2H), 7,5 (s, 1H).

br) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-isonicotinoyl-N-methyl-cyclohexylamin aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-isonicotinoyl-N-methyl-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Gelbliche Kristalle.

Schmelzpunkt: 63–65°C.

bs) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(3-methylbenzoyl)-cyclohexylamin aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(3-methylbenzoyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Weißer Kristalle.

Schmelzpunkt: 50–52°C.

bt) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(3-tolylacetyl)-cyclohexylamin aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-methyl-N-(3-tolylacetyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 1,1 (t, 6H), 1,3–2,0 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,45 (m + s, 4H), 2,65 (q, 4H), 2,8–3,0 (m, 5H), 3,6–3,85 (m + d, 2,5H), 4,03 (t, 2H), 4,5–4,7 (m, 0,5H), 6,75 (d, 1H), 6,85–7,3 (m, 6H).

bu) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-(3-methyl-1-butyl)-cyclohexylamin aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-(3-methyl-1-butyl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85–1,0 (m, 9H), 1,1 (t, 6H), 1,2–2,1 (m, 17H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,45 (m, 3H), 2,65 (q, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,05–3,25 (m, 2H), 3,5–3,8 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 4,05 (t, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,9–7,0 (m, 2H).

bv) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-3,3-dimethyl-1-butyl-N-hexanoyl-cyclohexylamin

aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-(3,3-dimethyl-1-butyl)-N-hexanoyl-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85–1,15 (m, 18H), 1,15–2,1 (m, 16H), 2,15–2,55 (m + s, 6H), 2,65 (q, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,05–3,25 (m, 2H), 3,45–3,7 und 4,5–4,7 (2m, 1H), 4,02 (t, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,9–7,05 (m, 2H).

bw) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-(2-propin-1-yl)-cyclohexylamin aus trans-4-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-(2-propin-1-yl)-cyclohexylamin und Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm: 0,85–1,1 (m, 3H), 1,1 (t, 6H), 1,25–1,45 (m, 4H), 1,5–2,15 (m, 10H), 2,15–2,35 (s + m, 4H), 2,35–2,55 (m, 3H), 2,65 (q, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,65–3,85 und 4,45–4,7 (2m, 1H), 3,9–4,1 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 6,9–7,04 (m, 2H).

Beispiel 7

trans-4-(4-Formylmethoxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methylcyclohexylamin

4,54 g trans-4-[4-(2,2-Dimethoxy-ethoxy)-phenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin werden in 45 ml Eisessig und 15 g konzentrierter Salzsäure eine Stunde auf 50°C erwärmt, anschließend zweimal nach Toluolzugabe eingedampft und der Rückstand durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 60 : 1). Man erhält 2,37 g trans-4-(4-Formylmethoxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin als blaßgelbes Harz vom Rf-Wert 0,22 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 60 : 1, v:v).

Massenspektrum: M⁺ 359.

Auf dieselbe Weise wurde erhalten:

a) trans-4-(4-Formylmethoxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
aus trans-4-[4-(2,2-Dimethoxy-ethoxy)-phenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin.

Farbloses Harz vom Rf-Wert 0,33 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 60 : 1, v:v).

Beispiel 8

trans-4-[4-(2-Isopropylamino-ethoxy)-phenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin

48 mg trans-4-[4-(2-Formylmethoxyphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin und 0,615 ml 2N-ethanolische Salzsäure werden in 2 ml Methanol 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, 28,3 mg Natriumcyanborhydrid fest zugegeben und 75 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird verdampft, 1 ml 15%ige Natronlauge zugegeben und viermal mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch Kieselgelchromatographie gereinigt. Man erhält 41 mg (43% der Theorie trans-4-[4-(2-Isopropylamino-ethoxy)-phenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin als farbloses Harz vom Rf-Wert 0,35 (Kieselgel, Toluol/Ethanol/konz. Ammoniak = 75 : 25 : 2, v:v:v).

Massenspektrum: M^+ 388.

Auf dieselbe Weise wurden erhalten:

- a) trans-4-[4-(2-Anilino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin aus trans-4-[4-(2-Formylmethoxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin und Anilin. Farbloses Harz vom Rf-Wert 0,16 (Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether = 2 : 5, v:v). Massenspektrum: M^+ 436.
 - b) trans-4-[4-(2-N-Methylanilino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin aus trans-4-[4-(2-Formylmethoxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin und N-Methylanilin. Farbloses Harz vom Rf-Wert 0,26 (Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether = 2 : 5, v:v). Massenspektrum: M^+ 450.
 - c) trans-4-[4-(2-Ethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin aus trans-4-[4-(2-Formylmethoxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin und Ethylamin. Farbloses Harz vom Rf-Wert 0,2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 8 : 1, v:v). Massenspektrum: M^+ 388.
 - d) trans-4-[4-(2-Benzylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin aus trans-4-[4-(2-Formylmethoxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin und Benzylamin. Farbloses Harz vom Rf-Wert 0,24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 30 : 1, v:v).
 - e) trans-4-[4-(2-Amino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin aus trans-4-[4-(2-Formylmethoxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin und Ammoniak. Farbloses Harz vom Rf-Wert 0,28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 6,5 : 1, v:v). Massenspektrum: M^+ 360.
 - f) trans-4-[4-(2-Methylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin aus trans-4-[4-(2-Formylmethoxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin und Methylamin. Farbloses Öl.
- NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3 + CD_3OD$); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,3–2,1 (m, 14H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,4 (m, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,8–2,9 (2s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,7 (m, 0,5H), 4,15 (m, 2H), 4,5 (m, 0,5H), 6,7–7,05 (m, 3H).

Beispiel 9

trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-thiohexanoyl-cyclohexylamin

133 mg trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin und 92 mg Phosphorpentasulfid in 1,5 ml Tetrahydrofuran werden 23 Minuten im Ultraschallbad gehalten, nochmals 147 mg Phosphorpentasulfid und 1 ml Tetrahydrofuran zugegeben und weitere 20 Minuten im Ultraschallbad bei 30–38°C gehalten. Die klare Lösung wird abpipettiert und der weiße Feststoff dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Der konzentrierte organische Extrakt wird an Kieselgel chromatographiert (Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 2, v:v). Man erhält 80 mg (58% der Theorie) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-thiohexanoyl-cyclohexylamin als farblose, wachsartige Substanz vom Rf-Wert 0,42 (Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 2, v:v). Massenspektrum: M^+ 439.

Beispiel 10

trans-N¹-4-(4-Methoxyphenyl)-cyclohexyl-N¹-methyl-N²-phenyl-hexanamidin

Zu 635 mg (2 mMol) trans-N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin in 2 ml Toluol werden 307 mg (2 mMol) Phosphoroxychlorid zugeotropft. Nach Zugabe von 186 mg (2 mMol) Anilin wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, in Ether eingerührt, mit Wasser versetzt, mit 2N-Natronlauge alkalisch gestellt und die organische Phase abgetrennt. Die Etherphase wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt. Man erhält 502 mg (66% der Theorie trans-N¹-4-(4-Methoxyphenyl)-cyclohexyl]-N¹-methyl-N²-phenyl-hexanamidin als farbloses Öl vom Rf-Wert 0,37 (Aluminiumoxyd, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 10, v:v).

Massenspektrum: M^+ 392.

Beispiel 11

N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-n-propyl-cyclohexylamin (Isomeren-Gemisch)

100 mg (0,27 mMol) 4-Allyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin (Isomeren-gemisch) werden in 10 ml Essigsäureethylester in Gegenwart von 100 mg 10%iger Palladiumkohle 30 Minuten bei Raumtemperatur und 50 psi hydriert. Nach Entfernen des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 100 mg N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-n-propyl-cyclohexylamin (Isomeren-Gemisch) als farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm: 0,8–1,0 (m, 6H), 1,05–2,1 (m, 17H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,6 (m, 3H), 2,75–3,0 (d + s, 3H), 3,25–3,4 (m, 0,5H), 3,8 (s, 3H), 4,3–4,55 (m, 0,5H), 6,7–8,0 (m, 3H).

Beispiel 12

trans-N¹-4-[4-(4-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexyl-N¹-methyl-N²-p-toluolsulfonyl-hexanamidin

416 mg (1 mMol) trans-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-n-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin werden mit 600 mg (3 mMol) p-Toluolsulfonylisocyanat in 5 ml Toluol zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Kühlen wird mit etwas Eis zersetzt, mit Ether und Essigsäureethylester verdünnt und mit 2N-Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt (Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 1, v:v). Man erhält 281 mg (49,3% der Theorie) trans-N¹-4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexyl-N¹-methyl-N²-p-toluolsulfonylhexanamidin vom Schmelzpunkt 112–114°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,05 (t, 6H), 1,2–2,1 (m, 14H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,65 (q, 4H), 2,8–3,0 (m, 8H), 3,6–3,8 (m, 0,5H), 4,0 (t, 2H), 4,6–4,75 (m, 0,5H), 6,7–7,9 (m, 7H).

Im folgenden wird die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen anhand einiger Beispiele beschrieben:

Beispiel I

Tabletten mit 5 mg 4-[4-(4-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin

Zusammensetzung

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Milchzucker	148,0 mg
Kartoffelstärke	65,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungsverfahren

Aus Kartoffelstärke wird durch Erwärmen ein 10%iger Schleim hergestellt. Die Wirksubstanz, Milchzucker und die restliche Kartoffelstärke werden gemischt und mit obigem Schleim durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert. Das Granulat wird bei 45°C getrocknet, nochmals durch obiges Sieb gerieben, mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 220 mg

Stempel: 9 mm

Beispiel II

Dragées mit 5 mg 4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin

Die nach Beispiel I hergestellten Tabletten werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 300 mg

Beispiel III

Suppositorien mit 5 mg 4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin

Zusammensetzung

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Zäpfchenmasse (z. B. Witepsol W 45®)	<u>1695,0 mg</u>
	1700,0 mg

Herstellungsverfahren

Die feinpulverisierte Wirksubstanz wird in der geschmolzenen und auf 40°C abgekühlten Zäpfchenmasse suspendiert. Man gießt die Masse bei 37°C in leicht vorgekühlte Zäpfchenformen aus. Zäpfchengewicht 1,7 g.

Beispiel IV

Kapseln mit 5 mg 4-[4-(2-Ethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin

Zusammensetzung

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Lactose	82,0 mg
Stärke	82,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	170,0 mg

Herstellungsverfahren

Die Pulvermischung wird intensiv gemischt und auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 3 abgefüllt, wobei das Endgewicht laufend überprüft wird.

Beispiel V

Kapseln mit 5 mg N-Methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-4-(4-pyridyl)cyclohexylamin

Zusammensetzung

1 Kapsel enthält:

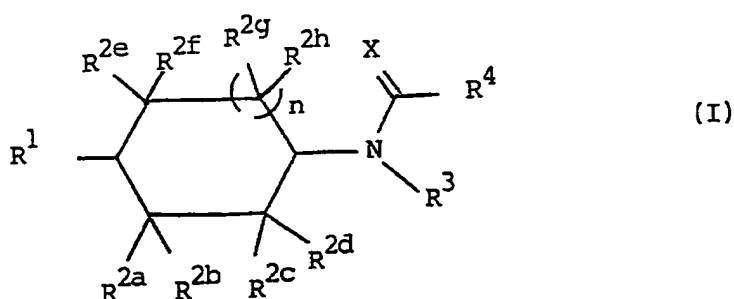
Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose	82,0 mg
Stärke	82,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	170,0 mg

Herstellungsverfahren

Die Pulvermischung wird intensiv gemischt und auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 3 abgefüllt, wobei das Endgewicht laufend überprüft wird.

Patentansprüche

1. N,N-disubstituierte Arylcycloalkylamine der allgemeinen Formel I



in der

n, X und R¹ bis R⁴ folgende Bedeutungen darstellen:

n die Zahlen 0 oder 1,

X das Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe der Formel = NR⁵

R¹ eine mono-, di- oder trisubstituierte Phenylgruppe, die substituiert sein kann durch 1 bis 3 geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch die Phenylgruppe, durch 1 oder 2 Hydroxygruppen, ein Halogenatom, wie z. B. ein Fluor- oder Chloratom, die Benzyloxy-, Allyloxy- oder Propargyloxygruppe, durch 1 bis 3 Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, wobei der Alkylrest seinerseits substituiert sein kann durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel -NR⁶R⁷, durch eine Formylgruppe oder eine aliphatische Acetalgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, R bedeutet desweiteren die Furyl-, Thienyl- oder Pyrimidinylgruppe, die gegebenenfalls durch Alkyl- und/oder Alkoxyreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, die Pyridyl- und die Naphthylgruppe,

R^{2a} bis R^{2h}, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R³ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die Phenylgruppe, die Cyclohexylgruppe sowie die Cyclohexylmethylgruppe,

R⁴ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 3 bis 19 Kohlenstoffatomen, in der die Kohlenstoffkette durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen sein kann und der Alkenylteil 1 bis 3 Doppelbindungen enthält, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil oder 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylenteil, wobei der Phenylteil durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, die Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch 1 oder 2 Halogenatome, wie z. B. Fluor, Chlor- oder Bromatom, substituiert sein kann, die Cyclohexylgruppe oder eine Cyclohexylalkyl- oder Cyclohexylalkenylgruppe, wobei der Alkylenteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome oder der Alkenylenteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, R⁴ kann aber auch die Biphenylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Furyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe bedeuten,

R⁵ die Phenylgruppe oder die p-Toluylsulfonylgruppe,

R⁶ und R⁷, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, die Phenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch einen Phenylrest substituiert sein kann, ferner können R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom und gegebenenfalls einem weiteren Sauerstoffatom die Piperidino-, Morpholino- oder Pyrrolidinogruppe bilden, ihre Isomere und, falls basische Gruppen vorhanden sind, ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

2. N,N-Disubstituierte Arylcycloalkylamine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der n, X und R¹ bis R⁴ die folgenden Bedeutungen darstellen:

n die Zahl 1;

X ein Sauerstoffatom;

R¹ eine mono-, di- oder trisubstituierte Phenylgruppe, die substituiert sein kann durch 1 bis 3 geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch die Phenylgruppe, durch 1 oder 2 Hydroxygruppen, ein Halogenatom, wie z. B. ein Fluor- oder Chloratom, die Benzyloxy-, Allyloxy- oder Propargyloxygruppe, durch 1 bis 3 Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, wobei der Alkylrest seinerseits substituiert sein kann durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel -NR⁶R⁷, durch eine Formylgruppe oder eine aliphatische Acetalgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, R¹ bedeutet desweiteren die Furyl-, Thienyl- oder Pyrimidinylgruppe, die gegebenenfalls durch Alkyl- und/oder Alkoxyreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, die Pyridyl- und die Naphthylgruppe,

R^{2a} bis R^{2h} jeweils ein Wasserstoffatom;

R³ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die Phenylgruppe, die Cyclohexylgruppe sowie die Cyclohexylmethylgruppe,

R⁴ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 3 bis 19 Kohlenstoffatomen, in der die Kohlenstoffkette durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen sein kann und der Alkenylteil 1 bis 3 Doppelbindungen enthält, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil oder 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylenteil, wobei der Phenylteil durch eine Alkyl- oder

Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, die Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch 1 oder 2 Halogenatome, wie z. B. Fluor, Chlor- oder Bromatom, substituiert sein kann, die Cyclohexylgruppe oder eine Cyclohexylalkyl- oder Cyclohexylalkenylgruppe, wobei der Alkylenteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome oder der Alkenylenteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, R⁴ kann aber auch die Biphenylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Furyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe bedeuten,

R⁵ und R⁷, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, die Phenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch einen Phenylrest substituiert sein kann, ferner können R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom und gegebenenfalls einem weiteren Sauerstoffatom die Piperidino-, Morpholino- oder Pyrrolidinogruppe bilden; ihre Isomere und, falls basische Gruppen vorhanden sind, ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

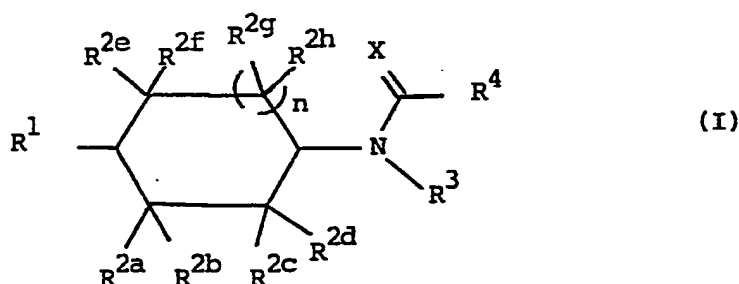
3. Als N,N-disubstituierte Arylcycloalkylamine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 die Verbindungen:

4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
 N-Hexanoyl-N-methyl-4-[4-(2-pyrrolidino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
 4-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
 4-[4-(2-Ethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
 4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-methyl-N-(5-methyl-hex-4-enoyl)-cyclohexylamin
 4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
 4-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-N-hexanoyl-N-isopropyl-cyclohexylamin
 N-Hexanoyl-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 N-Elaidinoyl-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 N-Methyl-N-(4-phenyl-butyryl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 N-Methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 N-Methyl-N-(5-methyl-hexanoyl)-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 N-Methyl-N-stearoyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 N-Methyl-N-palmitoyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 N-Linolenoyl-N-methyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
 4-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-hexanoyl-N-methyl-cyclohexylamin
 ihre Isomere und, falls basische Gruppen vorhanden sind, ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 neben den üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen.

5. Verwendung der Verbindungen der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Hemmung der Cholesterinbiosynthese bzw. zur Behandlung der Hyperlipidämie und der Atherosklerose.

6. Verfahren zur Herstellung von N,N-disubstituierten Arylcycloalkylaminen der allgemeinen Formel I



in der

n, X und R¹ bis R⁴ folgende Bedeutungen darstellen:

n die Zahlen 0 oder 1,

X das Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe der Formel =NR⁵

R¹ eine mono-, di- oder trisubstituierte Phenylgruppe, die substituiert sein kann durch 1 bis 3 geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch die Phenylgruppe, durch 1 oder 2 Hydroxygruppen, ein Halogenatom, wie z. B. ein Fluor- oder Chloratom, die Benzyloxy-, Allyloxy- oder Propargyloxygruppe, durch 1 bis 3 Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, wobei der Alkylrest seinerseits substituiert sein kann durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel —NR⁶ R⁷, durch eine Formylgruppe oder eine aliphatische Acetalgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, R¹ bedeutet desweiteren die Furyl-, Thienyl- oder Pyrimidinylgruppe, die gegebenenfalls durch Alkyl- und/oder Alkoxyreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, die Pyridyl- und die Naphthylgruppe,

R^{2a} bis R^{2h}, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

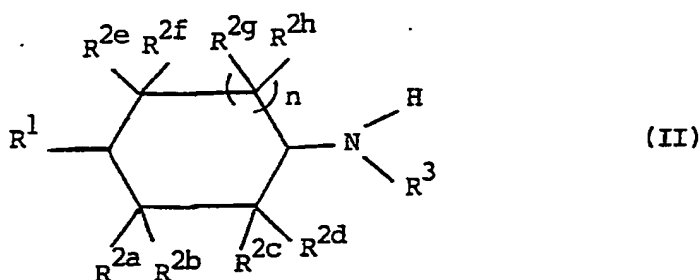
R³ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

die Phenylgruppe, die Cyclohexylgruppe sowie die Cyclohexylmethylgruppe, R^4 eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 3 bis 19 Kohlenstoffatomen, in der die Kohlenstoffkette durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen sein kann und der Alkenylteil 1 bis 3 Doppelbindungen enthält, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylenteil oder 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylenteil, wobei der Phenylteil durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, die Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch 1 oder 2 Halogenatome, wie z. B. Fluor, Chlor- oder Bromatom, substituiert sein kann, die Cyclohexylgruppe oder eine Cyclohexylalkyl- oder Cyclohexylalkenylgruppe, wobei der Alkylenteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome oder der Alkenylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, R^4 kann aber auch die Biphenylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Furyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe bedeuten,

R^5 die Phenylgruppe oder die p-Toluolsulfonylgruppe,

R^6 und R^7 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, die Phenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch einen Phenylrest substituiert sein kann, ferner können R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom und gegebenenfalls einem weiteren Sauerstoffatom die Piperidino-, Morpholino- oder Pyrrolidinogruppe bilden, und von ihren Isomeren und, falls basische Gruppen vorliegen, von ihren Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet, R^1 bis R^4 und n die oben genannten Bedeutungen besitzen, ein Amin der allgemeinen Formel II



in der R^1, R^{2a} bis R^{2h}, R^3 und n wie oben definiert sind, mit einem Säurederivat der allgemeinen Formel III



in der

R^4 wie oben definiert ist und Y eine austauschbare Gruppe darstellt, in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von -50°C bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches eingesetzt wird, oder
b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom ist, n, R^{2a} bis R^{2h}, R^3 und R^4 wie oben definiert sind und R^1 eine Phenylgruppe bedeutet, die substituiert ist durch die Benzyloxy-, Allyloxy-, Propargyloxygruppe oder durch eine geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die ihrerseits im Alkylteil substituiert sein kann durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel NR^6R^7 mit den oben für R^6 und R^7 angegebenen Bedeutungen, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Formyl- oder Acetalgruppe, wobei der Phenylrest gegebenenfalls noch eine oder zwei geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder ein Halogenatom enthalten kann, eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom ist und n, R^{2a} bis R^{2h}, R^3 und R^4 wie oben definiert sind und R^1 einen Monohydroxyphenylrest, der gegebenenfalls noch eine oder zwei geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder ein Halogenatom enthalten kann, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der

R^8 die Benzyl-, Allyl- oder Propargylgruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Alkylrest seinerseits durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel $-\text{NR}^6\text{R}^7$ mit den oben angegebenen Bedeutungen für R^6 und R^7 , durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Formyl- oder Acetalgruppe substituiert sein kann und Z ein Chlor-, Brom- oder Jodatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C in Gegenwart einer Base umge-

setzt wird, oder,

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom darstellt, n, R^{2a} bis R^{2h}, R³ und R⁴ wie oben definiert sind und R¹ eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die ihrerseits eine Aminogruppe der Formel —NR⁶R⁷ enthält, substituiert ist, wobei der Phenylrest gegebenenfalls noch eine oder zwei geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder ein Halogenatom enthalten kann, eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X, n, R² bis R⁴ wie oben definiert sind und R¹ eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die ihrerseits durch eine Formylgruppe substituiert ist, wobei der Phenylrest gegebenenfalls noch eine oder zwei geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder ein Halogenatom enthalten kann, bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel V

HNR⁶R⁷ (V),

in der

R⁶ und R⁷ wie oben erwähnt definiert sind, oder mit dessen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren in Gegenwart von Reduktionsmitteln in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C umgesetzt wird, oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom bedeutet und n sowie R¹ bis R⁴ wie oben definiert sind, eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der n sowie R¹ bis R⁴ wie oben definiert sind und X ein Sauerstoffatom darstellt, mit Schwefelreagenzien in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C umgesetzt wird, oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X die Gruppierung =NR⁵ darstellt, in der R⁵ die Phenylgruppe ist und R¹ bis R⁴ und n wie eingangs definiert sind, eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet und n sowie R¹ bis R⁴ wie oben definiert sind, zunächst mit Säurechloriden oder mit Alkylierungsmitteln behandelt und anschließend das so erhaltene reaktionsfähige Derivat mit Anilin in inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen —40°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches umgesetzt wird, oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X die Gruppe =NR⁵ darstellt, in der R⁵ die p-Toluolsulfonylgruppe bedeutet, und R¹ bis R⁴ sowie n wie eingangs definiert sind, eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet und R¹ bis R⁴ und n wie eingangs definiert sind, mit p-Toluolsulfonylisocyanat in einem Lösungsmittel bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches umgesetzt wird,

gegebenenfalls bei den vorstehend genannten Verfahren die die Reaktionen störenden Substituenten in den Ausgangsstoffen vor der Umsetzung mit Schutzgruppen versehen werden, die nach der Umsetzung wieder entfernt werden, und

die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Isomere aufgetrennt und/oder, gegebenenfalls, die so erhaltenen Verbindungen, sofern sie basische Reste enthalten, mit anorganischen oder organischen Säuren in ihre Säureadditionssalze überführt werden.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6a, dadurch gekennzeichnet, daß ein Säurederivat der allgemeinen Formel III verwendet wird, in der Y ein Halogenatom oder die Imidazolidgruppe bedeutet und, gegebenenfalls, die Umsetzung mit einem Salz desamins der allgemeinen Formel II durchgeführt wird unter Hinzugabe von Basen.

8. Verfahren gemäß Anspruch 6c, dadurch gekennzeichnet, daß als Reduktionsmittel Natriumcyanborhydrid oder katalytisch erregter Wasserstoff verwendet wird und, gegebenenfalls, falls in der allgemeinen Formel V der Rest —NR⁶R⁷ eine primäre Aminogruppe darstellt, eine bei der Umsetzung intermediär entstehende Schiff'sche Base isoliert, und anschließend mit dem genannten Reduktionsmitteln eingesetzt wird.

9. Verfahren gemäß Anspruch 6d, dadurch gekennzeichnet, daß als Schwefelreagenzien Diphosphorpentasulfid oder Lawesson-Reagens verwendet werden.

10. Verfahren gemäß Anspruch 6f, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in siedendem Toluol durchgeführt wird.